Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. L. Koslowski

"ZUR ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DES TOURNIQUET–SYNDROMS"

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hans-Georg Molz
aus Neunkirchen / Saar

1978

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. L. Koslowski

"ZUR ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DES TOURNIQUET-SYNDROMS"

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hans-Georg Molz
aus Neunkirchen / Saar

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. H. - E. Hoffmeister
Berichterstatter: Prof. Dr. J. Durst
(Prof. Dr. L. Koslowski)

Herrn Prof. Dr. Durst
danke ich für seine stets bereite Hilfe
und Anleitung

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Allgemeiner Teil	2
	A. Pathophysiologie des Schocks	2
	B. Beschreibung des Tourniquet-Syndroms	12
	C. Experimentelle Arbeiten	2o
	1. Pathophysiologische Untersuchungen	21
	a) Ergebnisse	22
	b) Zusammenfassung	25
	2. Biochemische Untersuchungen	26
	a) Ergebnisse	26
	b) Zusammenfassung	29
	3. Morphologische Untersuchungen	3o
	a) Ergebnisse	3o
	b) Zusammenfassung	32
	4. Therapieversuche	32
	a) Ergebnisse	32
	b) Zusammenfassung	37
	D. Klinische Erfahrungsberichte in der Behandlung des Tourniquet-Syndroms	38
	1. Ursachen des Tourniquet-Syndroms beim Menschen	38
	2. Biochemische Kenngrößen	38
	3. Ergebnisse	38
	4. Zusammenfassung	4o

Seite

III. Ergebnisse in der Behandlung von 13 in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen aufgenommenen Patienten mit einem Tourniquet-Syndrom 42

1. Alters- und Geschlechtsverteilung 42
2. Ursachen des Tourniquet-Syndroms 42
3. Therapeutische Maßnahmen 43
4. Ergebnisse 44
5. Zusammenfassung, Tabellen und Grafiken 47

IV. Diskussion 57

V. Zusammenfassung 61

VI. Literatur 63

I.

EINLEITUNG

Klinische und experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß die kritische Grenze für die warme Ischämie einer Extremität bei 3 Stunden liegt. Diesem rein empirisch ermittelten Zeitfaktor wird bei allen in pneumatischer Blutleere durchgeführten Operationen Rechnung getragen. Erfolgt dagegen die Revaskularisation später, so muß mit dem Auftreten letaler Komplikationen gerechnet werden. In Abhängigkeit von der Dauer der Zirkulationsstörung entwickelt sich innerhalb von Stunden ein Krankheitsbild, dessen Symptomatik als "T o u r n i q u e t - S y n d r o m" zusammengefaßt wird.

Im Gegensatz zu der planmäßig vorbereiteten Organverpflanzung, wo durch Kaltperfusion die Länge des ischämischen Intervalls bis zu 72 Std. ausgedehnt werden kann, fehlen bisher für die Revaskularisation traumatisch abgetrennter Gliedmaßen geeignete Konservierungsverfahren. Da überwiegend junge Menschen betroffen sind, wird aus verständlichen Gründen immer wieder der Versuch unternommen verletzte Extremitäten zu erhalten.

Die Indikation zu diesen Eingriffen beinhaltet deshalb eine Problematik besonderer Art, da hier das Risiko einer u. U. vitalen Gefährdung des Patienten in Kauf genommen wird.

Aufgabe dieser Arbeit sollte es deshalb sein, anhand der Literatur die Theorien über die Entstehung des Tourniquet-Syndroms zu diskutieren und nach Kenngrößen zu suchen, die für oder gegen den Versuch einer Revaskularisation sprechen.

II.

ALLGEMEINER TEIL

A. Pathophysiologie des Schocks

Der Schock ist eine akute Störung der Hämodynamik, bei der die Durchblutung der Peripherie nicht mehr den Bedarf decken kann. Messmer und Brendel (63) geben folgende Definition:

"Schock läßt sich - unabhängig von seiner Phänomenologie - als Zustand und Folge einer anhaltenden Verminderung der Kapillardurchblutung beschreiben, wodurch die Gewebe in relativ kurzer Zeit zunächst funktionell, später auch morphologisch geschädigt werden."

Die Ursache eines Schocks ist gewöhnlich in einer akuten Kreislaufinsuffizienz zu suchen. Trotz noch normalen Herzminutenvolumens können bereits lebenswichtige Organe (Nieren) durch Zentralisation von der Perfusion ausgeschlossen sein.

1. Der hypovolämische Schock

Auslösende Ursache ist die Verminderung der zirkulierenden Blutmenge, die durch direkten Blutverlust bei Gefäßverletzungen und Gewebetrauma oder durch Plasmaverluste, wie z. B. bei Verbrennungen, auftreten kann.

Pathogenetisch ergibt sich folgendes Bild (41):
Die primäre Noxe ist der Volumenverlust, den der Organismus durch eine Vasokonstriktion, erzeugt durch eine Katecholaminausschüttung, zu kompensieren versucht. Dabei ist aber die arterielle Konstriktion größer als die venöse, was zu einem Absinken des zentralvenösen Druckes und zu einer Verminderung des venösen Rückstroms zum Herzen führt. Gemäß dem FRANK-STARLING Mechanismus kommt es bei einem verminderten venösen Angebot zu einem Absinken des Herz-Minutenvolumens (HMV) (39).

2. Der kardiogene Schock (45, 63, 106)
Durch eine akute Verminderung der Förderleistung des Herzens erfolgt ein Abfall des HMV (low cardiac output) mit Unterversorgung der Peripherie.

3. Der bakteriotoxische Schock
Ätiologisch sind die Endotoxine gramnegativer Bakterien von Bedeutung (45). Diese verursachen vermutlich eine Schädigung der Arteriolenmuskulatur mit nachfolgender Vasodilatation und Verminderung des venösen Rückstroms, was wiederum zu einem verminderten HMV führt (106). Gruber und Allgöwer (41) berichten von einem gesteigerten HMV beim septischen Schock, wobei die Unterversorgung der Peripherie jedoch über eine verstärkte Umgehung lebenswichtiger Gewebe mittels arteriovenöser Anastomosen zustande kommt.

Bei den genannten Schockformen entsteht unabhängig von der primären Noxe eine Minderversorgung lebenswichtiger Gewebe. Die davon ausgehenden Veränderungen sind bei allen Schockzuständen gleich.

Die Verminderung des venösen Rückstroms zum Herzen bewirkt über die Stimulation der Barorezeptoren eine sympathico - adrenerge Reaktion mit einer generalisierten Vasokonstriktion, die am deutlichsten an den Blutgefäßen des Splanchnicusgebietes und der Niere in Erscheinung tritt (63). Dieser Ablauf wird durch eine paradoxe positive Rückkopplungsreaktion noch verstärkt (41):

Das durch den Volumenverlust herabgesetzte HMV bewirkt ein vermindertes Stromzeitvolumen in den Geweben mit nachfolgender Hypoxie. Durch die Hypoxie erhöht sich die Kapillarpermeabilität. Ein erneuter Flüssigkeitsverlust in die Gewebe mit zusätzlicher Verschlechterung der hämodynamischen Situation ist die Folge. Durch die insuffiziente Makrozirkulation wird die Peripherie nicht mehr genügend mit Blut versorgt. Die Perfusion nimmt ab, damit in den Gefäßen die Strömungsgeschwindigkeit, was neben einer Verschlechterung der Fließeigenschaften des Blutes mit "sludge" Bildung der Erythrozyten eine Gewebshypoxie nach sich zieht. Die so erfolgte Aktivierung des Gerinnungssystems mit Thrombozytenaggregation kann bis zu einer Verbrauchskoagulopathie führen (DIC). Diese Gerinnungsstörung verläuft in mehreren Phasen. In der Initialphase manifestiert sich eine Hyperkoagulabilität, nachfolgend tritt durch den vermehrten Umsatz von Gerinnungsfaktoren eine Hypokoagulabilität auf, die bis zur Ungerinnbarkeit des Blutes fortschreiten kann (17).

Die Verminderung des O_2-Angebotes infolge der insuffizienten Makro- und Mikrozirkulation führt in den betroffenen Geweben zum Verbrauch energiereicher Phosphate. Eine Umstellung auf die anaerobe Glykolyse schließt sich an. Dabei fallen vermehrt saure Metaboliten an, die nach Verbrauch der Alkalireserven des Organismus eine metabolische Azidose verursachen (63). Durch die Azidose verändert sich die Ansprechbarkeit der Sphinctersysteme in der Endstrombahn. Während die präkapillären Sphincter refraktär gegenüber Katecholaminen werden und dilatieren, bleiben die postkapillären weiterhin kontrahiert (63). In der Folge kommt es zu einem Blutaufstau mit nachfolgendem Viskositätsanstieg, bedingt durch die Auspressung niedermolekularer Bestandteile durch die Gefäßwand (59, 64), so daß die Mikrozirkulation schließlich völlig sistiert.

Viskositätserhöhung und kompletter Stopp der vis atergo in den Kapillaren verstärken die bereits eingetretenen Gerinnungsstörungen bis hin zur Mikrothrombosierung in den Gefäßen (DIC) (11, 14, 27, 71). Die Zirkulationsveränderung ist dabei ein wesentlicher Faktor für die Auslösung der intravasalen Gerinnungsvorgänge. Ein weiteres auslösendes Moment stellt die Einschwemmung von Gewebstrombokinase aus den hypoxisch geschädigten Arealen und den verletzten Geweben dar (17, 55, 71). Pathogenetisches Prinzip dieser Gerinnungsstörungen ist demnach eine intravasale Umsatzsteigerung von Thrombozyten und plasmatischen Gerinnungsfaktoren. Als deren Ursache nennen Brunswig et al. (18) Schockformen mit Störungen der Mikrozirkulation, sowie die Freisetzung von gerinnungs-

aktiven Substanzen und ihre ungenügende Beseitigung durch das RES.

Als Kriterien für die Umsatzsteigerung und das Vorliegen einer Verbrauchskoagulopathie gelten (18):

a) Verminderung der Thrombozyten auf Werte unter 100 000/mm^3,
b) Verminderung der plasmatischen Gerinnungsfaktoren I, II, V, VIII, XIII.

Unabhängig von der Genese kann man jeden Schock in drei Stadien unterteilen (67):

a) Stadium der Kompensation
Die Regelmechanismen sind angespannt, die Gewebsdurchblutung ist noch gewährleistet.
b) Stadium der Dekompensation
Die Regulation wird insuffizient, es kommt zur verminderten Perfusion der Peripherie.
c) Stadium der Irreversibilität
Dieser Zustand ist erreicht, wenn die Sauerstoffschuld des Gewebes 120 ml/kg KG überschritten hat.

Von entscheidender Bedeutung für die Reversibilität und therapeutische Beeinflussung des Schockablaufes ist die Beherrschung der Mikrozirkulationsstörungen (83), mit dem Ziel, eine verbesserte Sauerstoffversorgung des Gewebes herbeizuführen und somit den von der Hypoxie ausgehenden Störungen vorzubeugen.

Im Stadium der Kompensation versucht der Organismus durch eine Kreislaufzentralisation die Versorgung lebenswichtiger Zentren sicherzustellen (41, 45, 59, 64, 65). Durch diesen Vorgang wird die Durchblutung der Niere und des Splanchnicusgebietes erheblich reduziert (64). Diese zirkulatorischen Störungen leisten einen entscheidenden Beitrag zur Pathogenese des akuten Nierenversagens im Schock (56, 72, 80, 91). Dabei kommt es druckpassiv infolge arterieller Hypotonie und regulativ durch eine Arteriolenkonstriktion zu einer kritischen Senkung des effektiven glomerulären Filtrationsdruckes (12, 56). Im fortgeschrittenen Schock wird diese Situation noch durch eine selektive Konstriktion der Nierengefäße verschlechtert (56). Die renale Minderdurchblutung führt zum einen zu einer Abnahme des energetischen Potentials der Niere, zum anderen zu einer hypoxischen Schädigung der Tubuluszellen (56).

Rotter et al. (79) fanden, daß ischämische und toxische Einwirkungen ihren Angriffspunkt direkt an den Mitochondrien der Hauptstückepithelien haben. Sie bewirken dort eine Störung der O_2-Utilisation, morphologisch erkennbar als Mitochondrienschwellung. Durch die hypoxische Schädigung wird das Na^+Retentionsvermögen der Tubuluszellen aufgehoben. Über eine Aktivierung des juxtaglomerulären Systems, infolge erhöhter Na^+-Konzentration im distalen Tubulus, schließt sich eine weitere Verminderung des renalen Blutflusses an, so daß die Ultrafiltration schließlich sistiert (56, 78, 85). Für eine Beteiligung des juxtaglomerulären Systems spricht die Beobachtung, daß im Verlaufe der renalen Vasokonstriktion vermehrt Renin freigesetzt wird, und daß

dessen Plasmaspiegel auch nach Abklingen des Schocks noch erhöht ist (12).

Eine weitere negative Beeinträchtigung der Nierendurchblutung wird durch die metabolische Azidose ausgelöst. Zimmermann (108) gelang experimentell der Nachweis, daß mit sinkendem pH-Wert des Blutes die renale Durchblutung abnimmt. Der kritische Punkt ist bei einem pH von 7,3 anzunehmen. Die Nierendurchblutung reduziert sich in diesem Falle auf die Hälfte des Ausgangswertes. Bei einem weiteren pH-Abfall auf einen Wert von 7,2 geht sie auf ein Drittel zurück.

Als Ursache dieser Phänomene werden zwei Mechanismen diskutiert:

a) Bei der metabolischen Azidose, die im Schock stets auftritt, erfolgt eine vermehrte Katecholaminsekretion, die sich vermutlich zuerst an der Niere bemerkbar macht.

b) Die Azidose wirkt sich direkt auf den Autoregulationsmechanismus der Niere aus.

Einen pathogenetischen Beitrag zur Ausbildung einer akuten Niereninsuffizienz leistet auch die disseminierte intravasale Gerinnung, die durch Befall von Glomerulumkapillaren zu einer Verminderung der Ultrafiltration führen kann.

Als Ursachen der Schockniere wurden häufig auch ein interstitielles Ödem und interstitielle infiltrative entzündliche

Veränderungen in den Nieren angesehen, Brod (12) bezeichnet diese Veränderungen aber als Spätfolgen der Ischämie, die sich erst entwickeln, wenn die Anurie schon besteht und somit als Ursache des Nierenversagens nicht in Betracht kommen können.

Die Pathogenese des akuten Nierenversagens im Schock ist noch nicht völlig bekannt. Nach dem momentanen Kenntnisstand ist sie aber mit Sicherheit als ein Zusammenwirken mehrerer pathogenetisch bedeutender Faktoren anzusehen (s. Abb. 1).

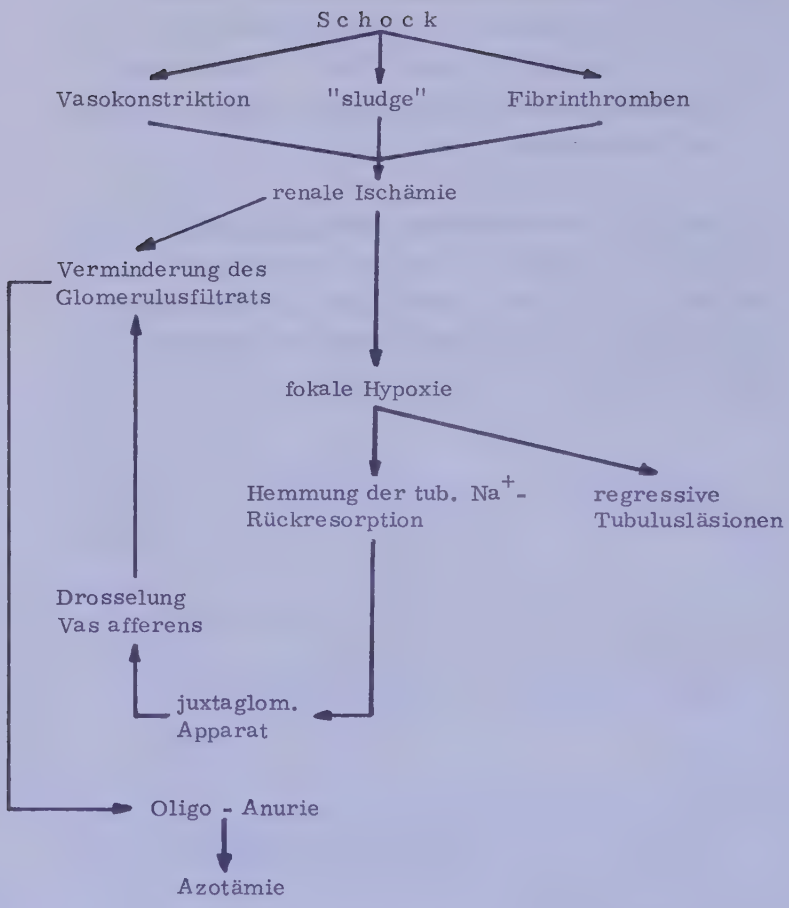


Abb. 1: Pathogenese des akuten Nierenversagens (19).

Einen entscheidenden Einfluß auf den Verlauf eines Schockzustandes besitzen die Veränderungen der Lunge. In der Spätphase des Schocks bildet sich das sog. "Atemnotsyndrom" aus. Es treten pulmonale Hypozirkulation, plasmatische Extravasationen und sowohl intraalveoläre als auch interstitielle Ödeme auf. Durch die Hemmung des Antiatelektasefaktors (43) und die Ausbildung hyaliner Membranen (8, 21) entsteht das Bild der Schocklunge (21, 74). Die Folgen sind ein Ventilations/Perfusionsmißverhältnis, eine arterielle Hypoxie und eine alveoläre Hyperventilation (74, 21). Durch den bereits erwähnten Blutdruckabfall werden die tiefer gelegenen Alveolarkapillaren bevorzugt durchblutet. Sie werden aber nicht ventiliert, während die höher gelegenen Alveolen ventiliert aber nicht perfundiert werden. Dadurch kommt es zu einer Vergrößerung der Totraumventilation mit nachfolgender respiratorischer Azidose (105). Bei allen Schockformen werden die sog. "Schockmediatoren"gebildet. Für das Atmungssystem gewinnt der "Pulmonary lesion factor" an Bedeutung. Er bewirkt Ödembildung, Kapillarverschlüsse und Extravasation (43).

B. Beschreibung des Tourniquet-Syndroms

Der Begriff "Tourniquet" entstammt dem französischen Wortschatz und beinhaltet das Abklemmen von Gefäßstämmen. Die Drosselung der Blutzirkulation kann dabei partiell oder total sein. Zu einem Tourniquet-Schock oder Syndrom kommt es nur dann, wenn die Ischämietoleranz der betroffenen Körperabschnitte überschritten wurde und bisher verschlossene Gefäßverbindungen wieder Anschluß an den Körperkreislauf finden. Das Syndrom ist lokal durch eine Schädigung der Muskelzellen und ein postischämisches Ödem charakterisiert (76). Als generalisierte Auswirkung der umschriebenen Schädigung manifestiert sich im Organismus eine Hypovolämie mit Hämokonzentration, eine Hyperkaliämie, eine Azidose und schließlich als Folge der Muskelzerstörung eine Myoglobinurie (27, 54, 86). Die Gefahr der Ausprägung eines Tourniquet-Syndroms besteht z. B., wenn eine Extremität oder der Dünndarm länger als drei Stunden total bzw. länger als sechs Stunden partiell von der Zirkulation getrennt waren (28). Der Verlauf des Tourniquet-Syndroms läßt sich in eine Frühphase, unmittelbar im Anschluß an die Wiederherstellung der Durchblutung und in eine Spätphase, deren Auftreten ca. 48 Stunden nach der Beendigung der Ischämie liegt, unterteilen. Die Frühphase des Tourniquet-Syndroms kann im wesentlichen mit dem hypovolämischen Schock gleichgesetzt werden. Durch die Einschränkung, bzw. den Ausfall der Zirkulation tritt in den betroffenen Geweben ein Sauerstoffmangel ein. Dadurch wird die Phosphorylierung in den Mitochondrien gestört, woraus eine Verminderung bzw. Einstellung der ATP Bildung resultiert. Davon wird in erster Linie die Natriumionenpumpe

der Zellmembran betroffen. Es strömen vermehrt Na^+-Ionen und Wasser in die Zelle ein, während K^+-Ionen die Zelle verlassen. Morphologisches Zeichen dieser Vorgänge ist eine "trübe Schwellung" (81). Der Sauerstoffmangel bewirkt außerdem eine Zerstörung der Lysosomenmembran, was zur Freisetzung lysosomaler Enzyme führt, die nach Restitution der Durchblutung im Gesamtorganismus verteilt werden (2, 74, 81). Die Kapillaren der betroffenen Gewebsanteile reagieren auf den O_2-Mangel mit einer vermehrten Permeabilität. Nach Wiederherstellung der Zirkulation entsteht dadurch ein Verlust zellfreier Flüssigkeit in das umgebende Gewebe, der erhebliche Ausmaße annehmen kann (48, 101). Tierexperimentell konnte gezeigt werden (66), daß der Gehalt an Plasma-Proteinen in der geschädigten Extremität um über 200 % gegenüber Kontrollen erhöht ist. Gleichzeitig erfolgt ein Proteinverlust in den ungeschädigten Geweben. Der Flüssigkeitsverlust in die Zellen und das Interstitium ist mit einer starken Hämokonzentration (7, 28) und einer Verminderung der zirkulierenden Blutmenge verbunden. Der weitere Verlauf und die Folgen dieser Vorgänge entsprechen dem hypovolämischen Schock, wobei allerdings die massive Hyperkaliämie und Azidose nach einem Tourniquet-Trauma zu einer Verstärkung des Schockzustandes mit der Gefahr der Störung der Herzaktion führen. Van der Meer et al. (63) sehen in der Hyperkaliämie die Ursache des letalen Ausganges einer Extremitätenischämie. In der Frühphase des Tourniquet-Syndroms ist eine allgemeine Schockbekämpfung, d. h. Volumensubstitution und Prophylaxe des Nierenversagens angezeigt. Diese Behandlung führt häufig zu einer Besserung.

Ca. 24 - 48 Stunden nach dieser scheinbaren Erholung treten Verwirrtheitszustände, Ausfall der Nierenfunktion und nach einigen Tagen Tod im urämischen Koma auf (1, 7, 49). Aber selbst wenn durch Hämodialysen die Urämie beherrscht ist, bleibt ein permanenter Intoxikationszustand bestehen, der einer "Vergiftung" ähnelt und ohne rechtzeitige Amputation zum Tode führt. Diese Erscheinungen entsprechen der sog. Spätphase des Tourniquet-Syndroms.

Im Vordergrund der Symptomatik der sog. Spätphase des Tourniquet-Syndroms steht eine Niereninsuffizienz, die sich auch nach einer massiven Schocktherapie in der Frühphase nicht verhindern läßt. Zur Pathogenese dieses Nierenversagens werden mehrere Mechanismen diskutiert:

1. Ischämische Schädigung der Niere als Folge einer verminderten Blutversorgung
2. Schädigung der Niere durch Ausscheidung von Chromoproteinen
3. Schädigung der Niere durch Nephrotoxine

ad 1: Nach Koslowski (49) resultiert die Durchblutungsstörung der Niere aus dem Zusammenwirken mehrerer kreislaufwirksamer Noxen (s. Abb. 2).

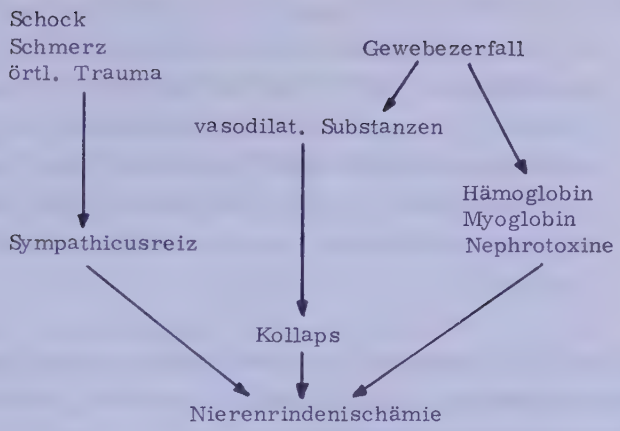


Abb. 2: Pathogenese der Nierendurchblutungsstörung (49).

ad 2: Die pathogenetische Bedeutung der Chromoproteine wird heute stark angezweifelt (7). Gegen eine mechanische Blockade des Tubulussystems durch Hämo- und Myoglobin als Ursache der Nierenschäden, spricht die Beobachtung, daß diese Substanzen leicht aus den Tubuli ausgewaschen werden können (Chromoproteinurie) (73, 82).

Koslowski (49) konnte nach einer experimentell erzeugten Myoglobinurie bei Ratten zeigen, daß der Farbstoff bereits nach 6 Stunden ausgewaschen ist. Außer einer starken Schwellung waren an den Nieren keine morphologischen Zeichen einer Schädigung vorhanden.

ad 3: Weder Niereninschämie, noch Chromoproteinurie können die Nierenschädigung erklären, so daß man die Beteiligung toxischer Stoffe in Erwägung ziehen muß (49). Zollinger (zit. in 49) deutet das akute Nierenversagen im Tourniquet-Syndrom als Summationseffekt, bei dem die Entstehung von Eiweißzerfallsprodukten, ihre Ausscheidung und Rückresorption die primäre Noxe darstellen.

Schubert (85) beschreibt vier große Gruppen morphologischer Veränderungen, die als zuverlässiger Hinweis auf ein akutes Nierenversagen anzusehen sind:

1. weite Harnkanälchen,
2. Tubulusnekrosen,
3. glomeruläre Veränderungen wie beim Shwartzman-Sanarelli-Syndrom,
4. osmotische Nephrose.

Von den beobachteten morphologischen Veränderungen reicht keine allein aus, um die Anurie befriedigend zu erklären (85). Nach Schubert (85) gibt es kein typisches morphologisches Substrat für das akute Nierenversagen.

Die Bildung toxischer Substanzen kann als Folge der Freisetzung lysosomaler Enzyme verstanden werden, die eine hohe proteolytische Aktivität besitzen. Für diese Auffassung sprechen die tierexperimentellen Beobachtungen von Karady et al. (47):

Im Anschluß an die schockauslösende Ursache (Gliedmaßenischämie) erscheinen in den Gewebszellen perinucleär lokalisierte Lysosomen. Die aktiven lysosomalen Enzyme gelangen durch die ischämisch geschädigte Lysosomenmembran ins Zytoplasma und schließlich in die Zirkulation. In der Schockresistenz und nach Anwendung eines resistenzübermittelnden Serums sollen diese Veränderungen ausbleiben. Die Schockresistenz entspräche damit einem Adaptationszustand, der den Organismus in die Lage versetzt, nach Überwindung eines subletalen Schocks einen nachfolgenden - sonst letalen - zu überwinden. Bei adaptierten Tieren gelang der Nachweis einer gesteigerten Produktion eines Stoffes, der gegen die schockauslösende Einwirkung schützt (47). Dieser "Schutzfaktor" ist auf nicht adaptierte Tiere übertragbar und verleiht auch diesen eine Schockresistenz. Diese Beobachtungen sprechen für eine Auseinandersetzung der körpereigenen Abwehrmechanismen mit im Schock gebildeten toxischen Substanzen.

Nach Beobachtungen, die Fine (32) an Tieren im hämorrhagischen Schock machte, basiert die Schädigung des Organismus möglicherweise auf einer Störung der Entgiftungsfunktion des retikuloendothelialen Systems (RES).

Störungen in der Funktion des RES sind auch nach einem Tourniquet-Schock zu registrieren (42):
Appliziert man Mäusen nach einer dreistündigen Extremitätenischämie Leberextrakt von gesunden Tieren (Ratten), so beträgt die Überlebensrate 86 %. Bei Verwendung eines Leberextraktes von Schocktieren verringert sie sich auf 55 %. Bei der Applikation eines Leberextraktes von Tieren,

deren Intestinum vorher keimfrei gemacht wurde, erzielt man eine Überlebensrate von 93 %. Diese Experimente lassen den Schluß zu, daß im Schock Toxine gebildet werden, die bakterieller Herkunft sein dürften, deren Elimination das schockgeschädigte RES aber nicht mehr bewerkstelligen kann. Aktiviert man dagegen das RES mit stimulierenden Mitteln, wie z. B. Glucan, so ist die Letalität nach einem Tourniquet-Trauma verringert (103).

Diese Beobachtungen berechtigen zur Frage, welche Mechanismen diesen Veränderungen zu Grunde liegen. Sind diese Veränderungen als Folgen des Sauerstoffmangels aufzufassen oder entstehen sie unabhängig davon (49)? Bei einer primären schweren Beeinträchtigung des Kreislaufs mit Sauerstoffmangel aller Organe, Zentralisation der Blutverteilung und gestörter Gewebespülung sind Stoffwechselveränderungen die Folge (49). Auf den posttraumatischen Schaden, der mit Gewebezerfall einhergeht (Verbrennungen, Tourniquet-Ischämie), trifft die Annahme einer Stoffwechselveränderung wie nach einem primären Schockzustand nicht zu (49), da die posttraumatischen Störungen bei intakten Kreislaufverhältnissen plötzlich einsetzen und trotz einer intensiv durchgeführten Behandlung der Frühphase zu schweren Schäden des Organismus führen. Den Verlauf eines mit Gewebszerfall einhergehenden Schocks kann man nach Koslowski (49) in drei Phasen einteilen:
Die erste Phase beinhaltet das eigentliche Trauma und den primären Schock. In der zweiten Phase tritt eine örtliche Permeabilitätssteigerung auf, die zu Volumenmangel und Elektrolytverschiebungen führt. Die dritte Phase beginnt nach

einer Latenzzeit von 24 - 48 Stunden. Im geschädigten Gewebe setzen die Aufräumungsvorgänge ein und irreversible Störungen treten deutlicher hervor. Durch eine vermehrte Proteolyse, die als Folge einer Aktivitätserhöhung proteolytischer Enzyme, bzw. als Ausfall von Inhibitoren dieser Enzyme verstanden werden kann, entstehen vermutlich toxische Peptide (49, 77, 86), die zu Fernwirkungen auf Leber und Niere führen. Dabei fällt es auf, daß die Leber nach Verbrennungen, die Niere dagegen nach Myo- und Hämolyse bevorzugt befallen wird (77, 86). Die Nierenschädigung ist als Summationseffekt zu betrachten. Während die gesunde Niere dem vermehrten Eiweißabbau gewachsen ist, versagt sie, wenn die Enzymsysteme der proximalen Tubuli ischämisch vorgeschädigt wurden (49). Die ischämische Schädigung ist die Folge einer renalen Durchblutungsstörung, die bereits während der Muskelkompression beginnt und nach Zirkulationsfreigabe persistiert, was von Koslowski angiographisch gezeigt wurde (49).

Das Tourniquet-Syndrom darf deshalb nicht mit dem unmittelbar an eine behobene Extremitätenischämie ablaufenden Vorgang gleichgesetzt werden. Es manifestiert sich erst nach einer Latenz von 24 - 48 Stunden und ist vermutlich die Folge der im Gewebe ablaufenden Aufräumungsvorgänge.

C. Experimentelle Arbeiten

Das Tourniquet-Modell stellt in der experimentellen Chirurgie eine geeignete Möglichkeit dar, einen reproduzierbaren Schock zu erzeugen. Dabei werden muskelstarke Extremitäten von geeigneten Versuchstieren durch das Anlegen von Gummibändern, aufblasbaren Manschetten oder Drahtschlingen über einen bestimmten Zeitabschnitt von der Zirkulation ausgeschaltet. Nach dem Lösen der Ligatur entwickelt sich innerhalb kurzer Zeit ein postischämisches Ödem und in Abhängigkeit von der Dauer der Ischämie ein generalisierter, u. U. letal verlaufender Schock (33). Die Experimente unterscheiden sich hinsichtlich der Anlage eines uni- bzw. bilateralen Tourniquet, in der Dauer der ischämischen Phase und in der Bedingung, ob ein venöser Rückstrom aus der separierten Extremität erfolgen kann oder nicht. Folgende Methode gilt als sog. "Standard-Modell" (63):

Die Versuchstiere werden durch Barbiturate narkotisiert. Proximal des Trochanter major wird ein Tourniquet aus Draht angelegt und für vier Stunden in seiner Lage belassen. Nach Ablauf dieser Zeit wird die Ligatur gelöst und die Beobachtungsphase begonnen.

Nach der Fragestellung lassen sich die Untersuchungen wie folgt unterteilen:

1. Pathophysiologische Untersuchungen
2. Biochemische Untersuchungen
3. Morphologische Untersuchungen
4. Therapieversuche

Versuchstiere

Als Versuchstiere dienen in erster Linie Ratten (10, 13, 26, 29, 30, 40, 47, 48, 49, 63, 86, 96, 97, 98, 99, 100, 103, 107) und Hunde (5, 14, 15, 16, 30, 32, 37, 46, 53, 54, 68, 69, 70, 92, 96, 104). Seltener werden Kaninchen (4, 44, 79), Affen (24) oder Mäuse (66) verwendet. In Abhängigkeit von der Fragestellung werden Hunde vor allem für pathophysiologische Untersuchungen, Kleintiere dagegen mehr für biochemische Untersuchungen gebraucht.

1. Pathophysiologische Untersuchungen

Das Interesse dieser Experimente gilt den Fragen nach der Ätiologie des Tourniquet-Syndroms und den funktionellen Veränderungen an den verschiedenen Organsystemen. Parameter dieser Untersuchungen sind Größen wie Herzzeitvolumen, Herzfrequenz, peripherer Widerstand, Atemzeitvolumen, Atemfrequenz und Organdurchblutung. Die Bestimmung des Herzzeitvolumens erfolgt mittels der Thermoinjektionsmethode (14). Arterieller und venöser Druck lassen sich durch Druckwandler erfassen (14, 63), das Atemzugvolumen mit der Gasuhr (16). Die Registrierung der gewählten Kenngrößen erfolgt in regelmäßigen Abständen während der Ischämiephase und über einen unterschiedlichen Zeitraum nach dem Öffnen der Blutsperren. Teilweise dient das Versuchstier selbst als Kontrolle, in anderen Fällen bildet man gesonderte Kontrollgruppen.

a) Ergebnisse

Im cardiovaskulären System macht sich unmittelbar nach dem Anlegen der Tourniquets ein Anstieg des arteriellen Mitteldrucks bemerkbar, der periphere Widerstand steigt kontinuierlich an (14), während sich Herzzeitvolumen und Herzfrequenz im Normbereich verändern (13, 14, 15). Nach dem Öffnen der Zirkulationssperren fallen Herzzeitvolumen, -frequenz, Blutdruck und Druckamplitude ab, während das Atemminutenvolumen und die -frequenz ansteigen (13, 14, 15, 79). Der Blutdruckabfall verläuft in drei Schritten (62). Zunächst zeigt sich ein initialer Abfall bis auf eine Plateauphase, der dann präfinal ein rascher Abfall folgt (62). Während des terminalen Druckabsinkens treten irreguläre Herzaktionen und EKG-Veränderungen auf, die ein Herzversagen andeuten (49, 62). Die Veränderungen gleichen denen einer Kaliumintoxikation mit einem Kaliumgehalt von mehr als 6mval/l Serum und haben folgendes Aussehen (82):

Überhöhte, spitzzeltförmige T-Wellen mit QT-Verkürzung. Bei zunehmender Hyperkaliämie erfolgt eine QRS-Verbreiterung, die bis zur Verplumpung des QRS-Komplexes weiterläuft. Schließlich folgen Vorhofstillstand und bradykarder Kammereigenrhythmus. Das Absinken des Herzzeitvolumens nach dem Lösen der Ligaturen ist vermutlich auf einen verminderten venösen Rückstrom zum Herzen zurückzuführen (15), was über den FRANK-

STARLING Mechanismus (39) zu einem verminderten Auswurf in den Kreislauf führt.

Nach dem Anlegen der Ligaturen steigen Atemfrequenz, Atemzug- und Atemminutenvolumen an, während nach dem Lösen das Atemminutenvolumen im Normbereicht schwankt, die Atemfrequenz hingegen initial rasch absinkt, aber bereits nach 30 Minuten wieder den Ausgangswert erreicht.

Das Atemzugvolumen steigt innerhalb dieser Zeit auffallend an (46). Bereits während der ischämischen Phase geht der Organismus ein Sauerstoffdefizit ein, das sich nach dem Lösen der Tourniquets noch erhöht (16, 46).

Nach dem Lösen der Tourniquets fällt die Durchblutung der Nierenrinde und des Nierenmarks deutlich ab. Dieser Abfall ist stärker ausgeprägt als bei einer allgemeinen Verschlechterung der systemischen Zirkulation (68, 69). Auffallend ist, daß etwa ein Drittel des renalen Blutstroms das Nierenparenchym durch arterio-venöse Anastomosen umgeht (68, 69).

Die Muskulatur der geschädigten Extremität zeigt bereits während der ischämischen Phase ein kontinuierliches Absinken des Ruhepotentials (40, 79). Dagegen bleibt das Potential an der nicht geschädigten Muskulatur über diesen Zeitraum konstant, fällt aber nach dem Öffnen der Zirkulationssperren

ebenfalls stark ab (79). Das Muskelgewebe verliert die Fähigkeit zur Aufrechterhaltung der Unterschiede in der intra- und extrazellulären Ionenkonzentration (62, 78). Massive Elektrolytverschiebungen sind die Folge. Die lokale pO_2-Messung an der Muskulatur der geschädigten Extremität ergab eine schwere Mikrozirkulationsstörung mit hypoxischen pO_2-Werten nach einer kurzdauernden reaktiven Hyperämie (43, 44).

In den distal des Tourniquet gelegenen Muskeln tritt eine Paralyse auf. Durch Reizversuche gelang der Nachweis, daß die motorischen Fasern auf der Höhe des Tourniquet blockiert sind. Dabei ist eine Abhängigkeit zwischen Ischämiedauer und Ausprägung des Leitungsblocks festzustellen. Etwa 2-3 Wochen nach der ischämischen Schädigung wird wieder eine Erregungsleitung erreicht, die annähernd dem Ausgangswert entspricht (36). Die neuromuskuläre Übertragungsstelle erweist sich gegenüber der Ischämie am empfindlichsten. Die langsam leitenden Nervenfasern sind leichter zu schädigen als die schneller leitenden. Das Resultat der Ischämie ist eine Störung des Aktionspotentials. Es kommt zur Verringerung der Potentialamplitude und der Anstiegssteilheit. Als Ursache dieser Veränderungen sind die Hyperkaliämie und die Azidose anzusehen (37).

Die Kerntemperatur zeigt während der Ischämiephase nur geringfügige Veränderungen, fällt aber nach dem Lösen der Ligaturen rasch ab (97).

b) Zusammenfassung

Die pathophysiologischen Untersuchungen zeigen, daß sich nach einem Tourniquet-Trauma eine Insuffizienz der Kreislauforgane, der Atmung und der Niere manifestiert. An der Muskelmembran kommt es zum Absinken des Ruhepotentials und zum Verlust der Ionenselektionierung. Die Erregungsleitung in den Nervenfasern wird durch die Hypoxie in den geschädigten Extremitäten temporär geschädigt.

Diese Untersuchungen zeigen keine wesentlichen Abweichungen zu den Veränderungen nach einem hypovolämischen Schock. Die Ursache liegt vermutlich in den Versuchsbedingungen, die darauf abzielen, einen letalen Schock zu erzeugen, so daß die Spätphase des Tourniquet-Traumas, das eigentliche Tourniquet-Syndrom nicht zur Ausbildung kommt. Die Beobachtungs- und Überlebenszeit der Versuchstiere erstreckt sich im wesentlichen über einige Stunden nach der Beendigung der Ischämie, während sich das eigentliche Tourniquet-Syndrom erst nach einem Ablauf von 48 Stunden entwickelt. Zu bedenken ist auch, daß die mehrstündige Muskelkompression bei Ratten zwar zur Myolyse führt, nennenswerte Organschäden,

bzw. ein Syndrom wie es den klinischen Beobachtungen am Menschen entspricht jedoch nicht auftritt (49).

2. Biochemische Untersuchungen

Im Rahmen dieser Untersuchungen interessieren vor allem die Stoffwechselveränderungen während und nach der Ischämiephase in der geschädigten Extremität und im Gesamtorganismus. Als Kenngrößen dienen Elektrolytbestimmungen, die Konzentrationen von Metaboliten und harnpflichtigen Substanzen im Serum, sowie die Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt. Zur Elektrolytbestimmung verwendet man die Flammenphotometrie, während die Metaboliten enzymatisch zu erfassen sind. Die Verschiebungen im Säure-Basen-Haushalt und die Blutgaswerte registriert man durch Spezialelektroden im Autoanalyzer (5).

a) Ergebnisse

Im Elektrolythaushalt tritt eine ausgeprägte Hyperkaliämie auf, die durch einen Übertritt von intrazellulärem Kalium in den Kreislauf verursacht wird (6, 13, 14, 40, 54, 65, 92, 95). Das ausgeschwemmte Kalium wird im Gesamtorganismus verteilt und führt zu einer beträchtlichen Störung des Ionengleichgewichtes. Entgegen dem Kaliumaustritt aus den Zellen kommt es wegen des ineffektiven Arbeitens der Natriumionenpumpe zu einem Einstrom von Natrium und Wasser in die Zelle (74,

81), was sich durch eine Abnahme der Natriumkonzentration im Serum dokumentiert.

Durch den Sauerstoffmangel ist der Organismus gezwungen, seinen Energiebedarf anaerob zu decken, d. h. es erfolgt eine Umstellung auf die anaerobe Glykolyse (49). Durch diesen Prozeß werden vermehrt energiereiche Phosphate verbraucht, es tritt ein Verlust an ATP und Phosphokreatinin auf, verbunden mit einem Anstieg von ADP, AMP, freiem Kreatinin und anorganischem Phosphat (10, 40, 49, 94, 95, 96). Eine Restitution der Energieträger ist in Abhängigkeit von der Ischämiedauer möglich. Nach einer Ischämie von 2 Stunden erfolgt eine Wiederherstellung ebenfalls im Zeitraum von 2 Stunden; während bereits bei einer Hypoxie von 3 Stunden kein vollständiger Wiederaufbau erfolgt. Liegt die Dauer der Ischämie über 3 Stunden, so ergibt sich keine Wiederherstellung der Energieträger innerhalb eines kürzeren Zeitraumes (10, 94). Nach einer Tourniquetphase von 4 - 5 Stunden kehren die normalen Funktionen der geschädigten Extremität nach etwa 3 - 4 Wochen zurück, während bei längeren Zirkulationssperren auch nach einer langdauernden Erholungsphase keine Restitution der energiereichen Phosphate nachweisbar ist (99). Als Endprodukte der anaeroben Glykolyse treten gehäuft Pyruvat und Lactat in den Kreislauf über (24, 40, 49, 63, 74, 92, 98) und verursachen

eine metabolische Azidose (4, 6, 65, 75, 92, 96, 98), was sich in einem Anstieg des pCO_2, sowie einem Absinken des pO_2, des pH, des Basenexcess und des Standard-Bicarbonat dokumentiert (6, 24, 50, 92, 98). Durch die hypoxisch eingeleiteten biochemischen Veränderungen im Organismus werden die Zellmembranen durchlässig (2, 74, 80). Es erfolgt eine Verbreitung der lysosomalen Enzyme im Gesamtorganismus, was sich durch einen Anstieg der spezifischen lysosomalen Enzyme, wie saure Phosphatase, N-acetyl-glucosidase und alpha- bzw. beta- Galactosidase nachweisen läßt (2). Die in die Zirkulation gelangten lysosomalen Enzyme entfalten eine lytische Wirkung auf die Zellstrukturen lokaler und entfernter lebenswichtiger Organe (47, 74).

Nach Aufhebung der ischämischen Phase zeigt sich ein Anstieg des Plasmakinins, verbunden mit einem Absinken des Plasmakininogengehaltes und einem Anstieg der Kininasenaktivität. Diese Veränderungen sind vermutlich die Folge einer Freisetzung von kininbildenden Enzymen mit einem Aktivator der Plasmakininase aus dem ischämischen Muskel in das zirkulierende Blut (70).

Signifikante Veränderungen sind auch bei den Aktivitäten von CPK, GOT und LDH zu registrieren (4, 5, 63), wobei der Aktivitäsanstieg der LDH als Maßstab für den Grad der Zellschädigung dienen

kann. Beträgt die LDH Konzentration im venösen System mehr als 0,9 U/ml, so liegt die Letalität bei 92 % (63).

Durch den Verlust an energiereichen Phosphaten fallen vermehrt dephosphorylierte Purinbasen an, die schließlich irreversibel zu Harnsäure oxidiert werden, was sich in einem Anstieg der Harnsäurekonzentration im Serum äußert (14). Eine Verminderung dieser Oxidation konnte durch Hemmung der Xanthinoxidase mittels Allopurinol erzielt werden (14). Als Folge der gestörten renalen Ausscheidung steigen die Konzentrationen von Harnstoff und Kreatinin im Serum (49, 56). Die verstärkte Sekretion von Katecholaminen bedingt eine vermehrte Glykogenolyse, gefolgt von einer Glucoseanhäufung in der geschädigten Muskulatur, dem Gehirn, der Niere und der Leber (65, 92). Die inkretorischen Pankreasanteile werden zu einer vermehrten Sekretion angeregt, eine Insulinwirkung unterbleibt aber, da dieser Effekt durch die ebenfalls freigesetzten Katecholamine und Glucocorticoide antagonistisch beeinflußt wird (92).

b) Zusammenfassung

Die biochemischen Untersuchungen zeigen eine ausgeprägte Hyperkaliämie, eine Abnahme der energiereichen Phosphate, verbunden mit einem Anstieg von AMP, ADP und anorganischem Phosphat, sowie eine Anhäufung saurer Metabolite. Auffallend ist eine Verbreitung lysosomaler Enzyme in der

Zirkulation und die Erhöhung der Aktivitäten von GOT, CPK und LDH.

3. Morphologische Untersuchungen

a) Ergebnisse

Auffallende Veränderungen zeigen sich im Bereich des Gastrointestinums am Dünndarm, am Magen, am Duodenum, während das Colon fast nie betroffen ist. Makroskopisch finden sich disseminierte petechiale Blutungen, solitäre Ulzerationen und flächenhafte hämorrhagische Darmnekrosen (74). Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung der Leber erscheinen in den Sternzellen abgelagerte phagozytierte Substanzen, in den Leberzellen sieht man Tröpfchen, die Fibrinogen und Fibrinmonomere enthalten, teilweise beobachtet man eine feintropfige Verfettung der Leberzellen (47, 49). Das Pankreas zeigt vereinzelt herdförmige Bezirke mit Granulaverarmung und zytoplasmatischer Schwellung, sowie optisch hellen Vakuolen. In der Umgebung der Aufhellungszonen liegen stellenweise kapilläre hyaline Thromben (26). Bei der histologischen Untersuchung der Niere findet man den Blutgehalt der Gefäße reduziert, die Glomerula ischämisch. Die Glomerulumschlingen erscheinen verquollen und in den Kapselräumen findet sich eine eiweißhaltige Masse (49). Elektronenoptisch zeigt sich nach einem Tourniquet von 2 - 5 Stunden Dauer bereits

4 Stunden nach dem Lösen der Blutsperren eine Vermehrung der Zytosomen in den proximalen Tubuli und eine apikale Vakuolenbildung in den Sammelrohren. Gelegentlich treten abgestorbene Zellen im Interstitium auf. Acht Stunden nach der Ischämie liegt eine teilweise Ruptur der Zytosomenmembran vor. In den distalen Tubuli erscheint degeneriertes Zellmaterial. Nach 24 Stunden treten Zelltrümmer im Tubuluslumen auf, gleichzeitig trifft man auf Zeichen von Nekrose und Exfoliation der Zellen des distalen Tubulus (22).

Histologisch zeigt sich ein scholliger Zerfall der Muskelfasern (49, 98). Die Muskelsubstanz wird wahrscheinlich unter dem Einfluß leukozytärer Enzyme aufgelöst (49). Außerdem treten vermehrt polymorphkernige Leukozyten und andere phagozytierende mesenchymale Zellen auf (2). Elektronenmikroskopisch sieht man eine Schwellung der Mitochondrien und des endoplasmatischen Retikulums, sowie eine gestörte Anordnung der Fibrillen (98). Das Endothel der hypoxisch geschädigten Gefäße zeigt ebenfalls Schwellungen der Mitochondrien und des endoplasmatischen Retikulums, außerdem Erweiterungen der perinukleären Zisternen und Kondensation des Chromatins. Verschiedentlich treten Auszackungen der Gefäßwandungen auf, die bis zur Obliteration des Lumens führen können. Intravaskulär findet man Erythrozyten in verschiedenen Hämolysestadien, gelegentlich auch Leukozyten und Fibrin-

thromben. In den kleinen Venen sind Thrombozytenaggregate nachweisbar (98, 99).

b) Zusammenfassung
Die lichtmikroskopischen Untersuchungen zeigen im wesentlichen Zerstörungen des Zellgefüges, während die elektronenoptischen die Schädigung der subzellulären Partikel, insbesondere der Mitochondrien und des endoplasmatischen Retikulums dokumentieren.

4. Therapieversuche

Diese Experimente werden durchgeführt, um die Beeinflussung des Schockablaufes durch verschiedene Pharmaka zu studieren. Zur Beurteilung des Erfolges dienen vor allem Kreislaufmessungen, die noch durch spezielle Beobachtungen, wie z. B. Überlebenszeit, Ausprägung des postischämischen Ödems u. a. ergänzt werden.

a) Ergebnisse
Die Therapie der Frühphase des Tourniquet-Syndroms besteht in erster Linie in der Restitution des insuffizienten Kreislaufsystems. Dazu ist eine Beseitigung der Hypovolämie durch Volumensubstitution und eine Behebung der Störungen im Säure-Basen-Haushalt erforderlich (38, 53).
Eine optimale Möglichkeit des Flüssigkeitsersatzes

ist nicht gegeben, weder durch die Bluttransfusion, noch durch Plasmaexpander, da in beiden Fällen Nebenwirkungen auftreten können. Bei der Transfusion ist an die Erhöhung des Hämatokrits zu denken, während andererseits unangebrachte Elektrolytinfusionen zur Flüssigkeitsüberladung führen, die ein Kreislaufversagen oder ein Lungenödem zur Folge haben können (75). Zur Volumensubstitution benötigt man bei der Verwendung von Blut und niedermolekularen Dextranen geringere Mengen, als beispielsweise beim Gebrauch von hochmelekularen Dextranen und Gelantine. Ungünstig erscheint die Infusion von physiologischer Kochsalzlösung, da etwa 400 % (!) der verlorengegangenen Flüssigkeitsmenge infundiert werden müssen, um den Bedarf zu decken (78). Dabei muß man mit einem zusätzlichen Flüssigkeitsübertritt in den Extrazellularraum rechnen, was therapeutisch nicht erwünscht ist.

Zur Beeinflussung der Kreislaufregulation sind Vasokonstriktiva kontraindiziert, da sie einer weiteren Zentralisation des Kreislaufs Vorschub leisten (105) und durch die damit verbundene Minderdurchblutung der Niere zu einer Anurie führen (84). Voraussetzung einer sinnvollen Therapie mit kreislaufaktiven Pharmaka ist nach Lutz (58) die genaue Kenntnis ihres Angriffspunktes. Die Applikation von Strophantin bzw.

Calciumchlorid nach einem Tourniquet-Trauma bewirkt eine Steigerung des Blutdrucks, des Herzzeitvolumens und des Schlagvolumens (15). Die Strophantingabe wirkt sich auch positiv auf die Atmung aus, und zwar durch eine Steigerung der Atemfrequenz, des Atemminutenvolumens und des Atemzugvolumens (46).

Zur Kompensation der metabolischen Azidose erfolgt zunächst ein autoregulatives Vorgehen des Organismus über eine Hyperventilation mit vermehrter CO_2-Abgabe, was aber durch die im Schock gestörte Atemfunktion limitiert ist (43). Zur Korrektur der Azidose sind Puffersubstanzen, wie Natriumbicarbonat und Trispuffer indiziert (58). Die Applikationsmenge richtet sich nach dem bestehenden Basen-Excess. Der Basen-Excess ist die Menge an Base, die erforderlich ist, eine Vollblutprobe bei einem CO_2-Partialdruck von 40 mm Hg bis zum physiologischen pH von 7,41 zu titrieren (60). Bei der Verwendung von Trispuffer sollte man bedenken, daß diese Substanz renal eliminiert wird und somit beim akuten Nierenversagen kontraindiziert ist (78). Zur Prophylaxe eines Nierenversagens empfiehlt sich die rasche Einleitung einer forcierten Diurese (29, 53), d. h. die Infusion niedermolekularer Dextrane und osmotisch aktiver Substanzen zur Erhöhung der Restfiltration (69, 74). Außerdem kann durch intravenöse Gabe von Furosemid eine verbesserte Diurese erzielt

werden (69). Durch die Gabe von Phenoxybenzamin in einer Dosierung, die keinen Einfluß auf die Allgemeinzirkulation hat, kann einem intrarenalen Shifting durch arteriovenöse Anastomosenbildung vorgebeugt werden (69). Bei bereits fortgeschrittener Nierenschädigung ist nur noch die Dialyse indiziert (82). Die Indikation zur Dialyse besteht nach Schramm (84) bei Rest-N-Werten über 200 mg%.

Die Voraussetzung für eine genügende Versorgung der von der Zirkulation getrennten Gewebe ist die Wiederherstellung einer effizienten Mikrozirkulation. Dazu sind vor allem die niedermolekularen Dextrane geeignet, da sie neben ihrer Funktion als Plasmaexpander auch zur Verhinderung des "sludge" Phänomens beitragen (27, 105).

Die Durchführung einer Streptokinasetherapie zur Beseitigung von Fibrinthromben in der Endstrombahn (3, 102) ist beim Tourniquet-Syndrom wegen der ausgedehnten Gewebsverletzungen nicht möglich.

Günstige therapeutische Effekte sind mit einer Anwendung von Trasylol^{R} zu erzielen. Trasylol^{R} ist ein Proteinaseninhibitor, dessen Wirkung man in einer Inaktivierung des Kinin-Kininogen-Systems sucht, während die Hemmung der Hyperkoagulopathie und Fibrinolyse bewiesen ist (30 , 31, 93, 96).

Nach der Applikation von Trasylol^{R} zeigen die Versuchstiere gegenüber den Kontrollen stabilere Kreislaufverhältnisse und ein wesentlich schwächer ausgeprägtes Muskelödem (29). Nach Trasylol^{R} ist das Ausmaß der Stoffwechselentgleisungen geringer, die Azidose ist schwächer, der LDH-Anstieg nicht so gravierend (50).

Dabei fällt auf, daß nach einer hohen Dosierung von 50000 KIE/kg KG die Ödementwicklung am geringsten ist, während bei einer Dosis von 25000 KIE die Überlebensrate der behandelten Tiere erhöht ist (29).

Durch Dimethylsulfoxid (DMSO) und Trasylol^{R} können bei lokaler (nur DMSO) und parenteraler Applikation Verminderungen der Ödemausprägung registriert werden, während die Anwendung von Heparin, Cortison und Serotoninantagonisten in beiden Anwendungsarten zu einer Verstärkung des postischämischen Ödems führt (100). Zu einer Verminderung der Ödembildung trägt auch die Anwendung niedermolekularer Dextrane bei (23). Umstritten ist die Corticoidtherapie. Nach Anwendung pharmakologischer Dosen kann keine Verbesserung der Überlebensrate erreicht werden (25), lediglich subtoxische Dosen erhöhen die Überlebensrate und verhindern den postischämischen pO_2-Abfall an der Muskulatur der geschädigten Extremität (44).

Bandagiert man die ischämisch geschädigten Extremitäten und entfernt die Bandagen nicht vor Ablauf von 24 Stunden nach Wiederfreigabe der Zirkulation, so entwickeln die Versuchstiere keine Schockzeichen (101).

Die Applikation menschlicher Gammaglobuline ist bei Ratten zum Schutz vor den schädigenden Einwirkungen des traumatischen Schocks geeignet (88).

b) Zusammenfassung

Die Behandlung mit Trasylol^{R} verbessert die allgemeine Kreislaufsituation und hat einen positiven Einfluß auf die Überlebensrate bei weniger starker Ausprägung des postischämischen Ödems.

Die Corticoidtherapie ist umstritten, da sich eindeutige Verbesserungen des Behandlungsverlaufs erst mit subtoxischen Dosen erzielen lassen.

Die Volumensubstitution erscheint mit niedermolekularen Dextranen am geeignetsten, da sie gleichzeitig auch dem "sludge" Phänomen und der Ödementwicklung entgegenwirken. Eine Verbesserung der Leistungen des cardiovaskulären und pulmonalen Systems läßt sich durch Calcium und Strophantin erreichen. Überraschend ist die Beobachtung, daß durch Bandagieren der geschädigten Extremität die Überlebensrate erhöht werden kann.

D. Klinische Erfahrungsberichte in der Behandlung des Tourniquet-Syndroms

1. Ursachen des Tourniquet-Syndroms beim Menschen

Die klinischen Beobachtungen stützen sich auf Patienten, die nach traumatischen Einwirkungen (18, 20, 28, 61, 84, 89, 90), Embolektomien (35, 51, 52, 57, 86) und nach verschiedenen chirurgischen Eingriffen die Symptomatik eines Tourniquet-Snydroms entwickelten. Bei den traumatischen Noxen handelt es sich um Gefäßkompressionen durch Hämatome, Verlegung der Gefäße durch Knochenfragmente und Gefäßobliterationen durch Intimaeinrisse mit nachfolgender Thrombenbildung.

2. Biochemische Kenngrößen

Zur Beurteilung der Stoffwechselveränderungen registriert und beurteilt man die Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlendioxid, das Säure-Basen-Gleichgewicht, sowie Elektrolyte und Enzymaktivitäten im Serum (20, 35, 86).

3. Ergebnisse

Die biochemischen Untersuchungen dokumentieren ein Absinken des pO_2, einen Anstieg des pCO_2 und die Entstehung einer metabolischen Azidose (35, 50, 52). Als Folge der Mikrozirkulationsstörungen (18) oder einer Einschwemmung von Gewebsthrombokinase (17)

aus den ischämisch geschädigten Gewebsbezirken bildet sich eine Hyperkoagulopathie aus, die schließlich zur Mikrothrombosierung führt (17, 18, 55, 74). Diese Mikrothromben können zur Ausbildung pulmonaler, hyaliner Membranen führen, (8, 21) die man als ein histomorphologisches Äquivalent eines Kreislaufschocks mit einer generalisierten, plasmatischen Hyperkoagulabilität (DIC) betrachten kann (8). Diese Membranen sind mitverantwortlich für die Entwicklung des Atemnotsyndroms in der Spätphase des Schocks, das vermutlich als Folge einer Inaktivierung des Antiatelektasefaktors eintritt (8, 42, 74) und letztlich zur irreversiblen respiratorischen Insuffizienz führt. Nach längeren Ischämiezeiten beobachtet man auffällige Störungen der Nervenleitung (34).

Etwa zwei Tage nach einem Tourniquet-Trauma, dessen Frühphase zunächst erfolgreich behandelt wurde, kann ein akutes Nierenversagen auftreten, das sich durch einen Anstieg der harnpflichtigen Substanzen im Serum ankündigt (20, 57). Zur Diagnostik ist die Beurteilung des Quotienten aus Harnstoffkonzentration in Urin und Plasma geeignet, der beim Nierenversagen kleiner als 10 ist (55). Eine Aussage liefert auch die Natriumkonzentration im Urin, die beim ANV mehr als 30 mval/l beträgt (57). Bei der Bestimmung des Reststickstoffs im Serum sind im ANV Anstiege von mehr als 90 mg% in 24 Stunden zu beobachten (57, 84).

Bei einer Autopsie der geschädigten Nieren findet man Schwellungen der Harnkanälchenepithelien durch Flüssigkeitsaufnahme (9), regellos angeordnete Nekrosen vereinzelter Harnkanälchenepithelgruppen (57), Fibrinpräzipitate in den Glomeruluskapillaren (57), sowie Protein- und Pigmentzylinder in den Harnkanälchen (9, 20, 57) (myoglobinurische Nephrose). Die Prädilektionsstelle der Veränderungen im Bereich des Verdauungssystems ist der obere Dünndarm, gefolgt von Magen und Duodenum, während das Colon fast nie betroffen ist (74). Diese Schäden sind nicht nur nach einem Tourniquet-Trauma, sondern auch nach anderen Schockzuständen zu registrieren. Makroskopisch findet man am Verdauungssystem disseminierte petechiale Blutungen, solitäre Ulzerationen, sowie flächenhafte hämorrhagische Darmnekrosen (74).

Die Muskulatur der ischämisch geschädigten Extremität erscheint ödematös und nekrotisch (18). Man findet leere Sarkolemmschläuche, daneben lymphoplasmazelluläre und granulozytäre Infiltrationen (57).

4. Zusammenfassung

Im Tourniquet-Trauma beim Menschen beobachtet man eine Insuffizienz des Kreislaufs und der Atmung, Elektrolytverschiebungen und Störungen im Säure-Basen-Haushalt, die zunächst als metabolische Azidose, dann als kombinierte metabolisch - respiratorische Azidose in Erscheinung treten. Die genannten Veränderungen

sind als Folge der sog. Frühphase, des primären Schocks, aufzufassen ; die Symptomatik der Spätphase entwickelt sich nach etwa zwei Tagen, wobei das akute Nierenversagen im Vordergrund steht.

III.

ERGEBNISSE IN DER BEHANDLUNG VON 13 IN DER CHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK TÜBINGEN AUFGENOMMENEN PATIENTEN MIT EINEM TOURNIQUET-SYNDROM

1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Es handelte sich ausschließlich um männliche Personen im Alter zwischen 13 und 63 Jahren; davon befanden sich sechs Patienten im zweiten Lebensjahrzehnt, fünf im dritten und je ein Patient im vierten bzw. siebten Lebensjahrzehnt.

2. Ursachen des Tourniquet-Syndroms

In allen Fällen handelte es sich um traumatische Schädigungen der Gefäße, die zum Ein- bzw. Abriß oder zur Verlegung führten. Das Krankengut ist in zwei Gruppen zu teilen:

In der ersten Gruppe erfolgte die Gefäßschädigung unmittelbar beim Unfall (meist Ab- oder Einriß, 9/13 Patienten), in der zweiten Gruppe trat die Gefäßverletzung als Folge eines Repositionsversuches auf. Durch Verlagerung von Frakturfragmenten kam es offensichtlich zur Obliteration oder Anspießung von Gefäßen (4/13 Patienten).

Die Lokalisation der Gefäßschäden verteilt sich wie folgt:

A. poplitea	6 Fälle
A. femoralis	4 Fälle

A. axillaris	2 Fälle
A. subclavia	1 Fall.

Bei einem Patienten (Nr. 12) wurde eine Schädigung der A. femoralis nicht sicher festgestellt, die klinische Symptomatik mit Tourniquet-Syndrom untermauert aber die Annahme.

Die Dauer der Mangel- bzw. Nichtdurchblutung lag zwischen zwei und zehn Stunden. Als Ischämiedauer wurde bei den Patienten, bei denen die Gefäßschädigung als direkte Unfallfolge auftrat, der Zeitraum vom Unfallereignis bis zur halben Operationsdauer angenommen. Bei den Patienten, die eine Extremitätenischämie infolge eines Repositionsversuches erlitten, wurde die Zeit zwischen dem ersten Auftreten von Ischämiezeichen an der betroffenen Extremität bis zur halben Operationsdauer angenommen.

3. Therapeutische Maßnahmen

Bei Einlieferung in die Klinik, bzw. die erstversorgenden Krankenhäuser, befanden sich die Patienten in einem hypovolämischen Schockzustand, so daß zunächst ein Volumenersatz durch Infusion von Plasmaexpandern (zumeist niedermolekulare Dextrane) vorgenommen wurde. Nach Besserung der Schocksymptomatik wurde in allen Fällen mit deutlichen Zeichen einer Gefäßschädigung der Versuch einer Rekonstruktion unternommen. Bei Patienten, die keinerlei Anhalt für eine Gefäßtraumatisierung boten, wurde die Fraktur reponiert, wobei es dann zur Gefäßschädigung durch Knochenfragmente kam. Nach dem Auftreten von

Ischämiezeichen erfolgte auch in diesen Fällen ein Rekonstruktionsversuch. In einem Fall (Pat. Nr. 1) lag sowohl eine Verletzung der A. axillaris, als auch der A. poplitea vor; hier wurde die untere Extremität sofort abgesetzt, während an der oberen Extremität ein Rekonstruktionsversuch zur Erhaltung derselben unternommen wurde.

Die medikamentöse Therapie bestand in einer Korrektur der Azidose, in der Anregung einer forcierten Diurese, sowie einer Proteinaseninhibition durch Trasylol^{R}.

Die postoperative Überwachung erfolgte durch ständige Blutdruck-, Herzfrequenz- und EKG-Kontrolle. Klinisch-chemisch wurden Hämoglobin, Hämatokrit, Elektrolyte, harnpflichtige Substanzen, Harnmenge und -konzentration, sowie Enzymaktivitäten registriert.

4. Ergebnisse

Die Gefäßrekonstruktion gelang zunächst in allen Fällen, die weitere Beobachtung der postoperativen Phase zeigt aber sehr unterschiedliche Verläufe. Nur bei drei Patienten (Nr. 2, 9, 11) traten keinerlei Komplikationen auf. Bei drei weiteren Patienten (Nr. 1, 7, 10) wurde bereits am ersten Tag post operationem die Amputation der geschädigten Extremität vorgenommen, Indikation war in zwei Fällen (1, 7) eine thrombotische Verlegung der Gefäßanastomose, in einem Fall (10) das Auftreten einer massiven Myoglobinurie. Bei zwei Patienten wurde wegen ausgedehnter Wundinfektionen die ischämisch geschädigte Extremität abgesetzt (1, 6). Aus dem

gleichen Grund mußte in einem anderen Fall eine Nachamputation vorgenommen werden (10).

Laborchemisch zeigten alle Patienten während der Beobachtungsphase (Zeitraum bis zur Verlegung von der Intensiv- auf die Normalstation, bzw. bis zum Exitus let.) eine Verminderung des Hämoglobingehaltes und des Hämatokrits. Die Gasanalysen dokumentierten eine metabolisch/respiratorische Azidose mit Erhöhung des pCO_2 und Verminderung von pO_2, pH und Standardbicarbonat. Die autolytische Muskelschädigung führte zu einem Anstieg der Serumaktivitäten von CPK, GOT und LDH. Die Elektrolyte bewegten sich größtenteils im Normbereich. In drei Fällen trat eine Hyperkaliämie (max. 6,2 mval/l) auf, in einem Fall eine grenzwertige Hypernatriämie.

Bei sechs Patienten entwickelte sich zwischen dem ersten und zweiten post op. Tag ein Nierenversagen, das sich klinisch als urämisches Koma mit Oligoanurie und laborchemisch in einem Ansteigen der Serumkonzentrationen von Kreatinin und Harnstoff dokumentierte. Das Intervall zwischen Gefäßrekonstruktion und Ausprägung des Nierenversagens, wozu als Kriterium die Konzentration der harnpflichtigen Substanzen im Serum diente, betrug zwischen 24 und 72 Stunden. In fünf Fällen wurden Dialysen (4 x Hämodialyse, 1 x Peritonealdialyse) durchgeführt, die in drei Fällen erfolgreich waren und zur Besserung des Krankheitsbildes führten. Im sechsten Fall wurde zur Bekämpfung des akuten Nierenversagens eine forcierte Diurese angeregt, die aber ohne Erfolg blieb.

Zwei Patienten verstarben unter der Symptomatik einer zunehmenden kardialen und respiratorischen Insuffizienz.

Insgesamt verstarben 6/13 Patienten zwischen dem 2. und 17. post op. Tag.

In drei Fällen wurde eine Obduktion vorgenommen, dabei zeigte sich in allen eine Fettembolie der Lungen, die eine Folge der erlittenen Frakturen sein dürfte und in zwei Fällen deutliche Zeichen eines akuten Nierenversagens mit Ablagerung von Chromoproteinzylindern und peritubulären Rundzellinfiltraten. Die histologische Untersuchung der ischämisch geschädigten Muskulatur zeigte eine Nekrose mit granulozytärer Durchsetzung und teilgeschädigten Muskelfasern.

Auskünfte über die Art der Verletzungen und den klinischen Verlauf geben die Tabellen und Grafiken Seite 48 - 56.

5. Zusammenfassung, Tabellen u. Grafiken

Bei 13 Patienten wurde nach einer traumatischen Gefäßschädigung ein Rekonstruktionsversuch unternommen. In neun Fällen entwickelte sich nach ca. 24 - 48 Stunden ein Tourniquet-Syndrom, dessen Schweregrad und Verlauf eine deutliche Abhängigkeit von der Ischämiedauer und der Lokalisation der Gefäßschädigung zeigten. Laborchemisch ließen sich Elektrolytverschiebungen, Zunahme der harnpflichtigen Substanzen und Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt nachweisen. Bei sechs Patienten entwickelte sich ein akutes Nierenversagen, das man nur in drei Fällen durch eine Dialysebehandlung überwinden konnte. Insgesamt verstarben sechs Patienten im akuten Nierenversagen bzw. an einer zunehmenden kardialen und respiratorischen Insuffizienz.

Eine zuverlässige Kenngröße, die Auskunft über den zu erwartenden Verlauf geben könnte und die Entscheidung zwischen der Revaskularisation und der Amputation erleichtern würde, gibt es nicht.

Wurde eine Gefäßrekonstruktion nach einer langdauernden warmen Ischämie durchgeführt, so sollte man bei einem beginnenden Anstieg der Kaliumkonzentration im Serum die Amputation der betroffenen Extremität vornehmen.

Nr.	Pat.	Geb.	Gesch.	Krbl. Nr.	Art der Verletzung	Dauer d. Ischämie (Std.)	Therapie	Verlauf
1	B., Th	20.05. 1952	m	58025/1972	Abriß der A. poplitea li. Abriß der A. axillaris, li., multiple Frakturen	2,5	Gefäßrekonstruktion, dehydrative Ther., sofortige Amputation der li. Extremität unterhalb des Kniegelenks	akutes Nierenversagen, Gasbrandinfektion, Amputation der li. oberen Extremität am 1. Tag post op, Ex. let. am 8. Tag post op.
2	B., Y.	01.08. 1944	m	736/1974	Abriß der A. und V. poplitea, re., Femur- u. Tibiafraktur re.	2,5	Gefäßrekonstruktion, Osteosynthese	ohne Besonderheiten
3.	E., S.	10.05. 1943	m	2147/1971	Abriß der A. subclavia, re., Milzruptur, Teilabriß des Plexus brach. re.	8	Gefäßrekonstruktion, Laparatomie	3 Hämodialysen Ex.let. am 9. Tag post op.
4	F., P.	19.01. 1939	m	6312/1968	Abriß der A. femoralis, re., Femurfraktur, re.	2	Gefäßrekonstruktion	Ex.let. am 2. Tag post op.

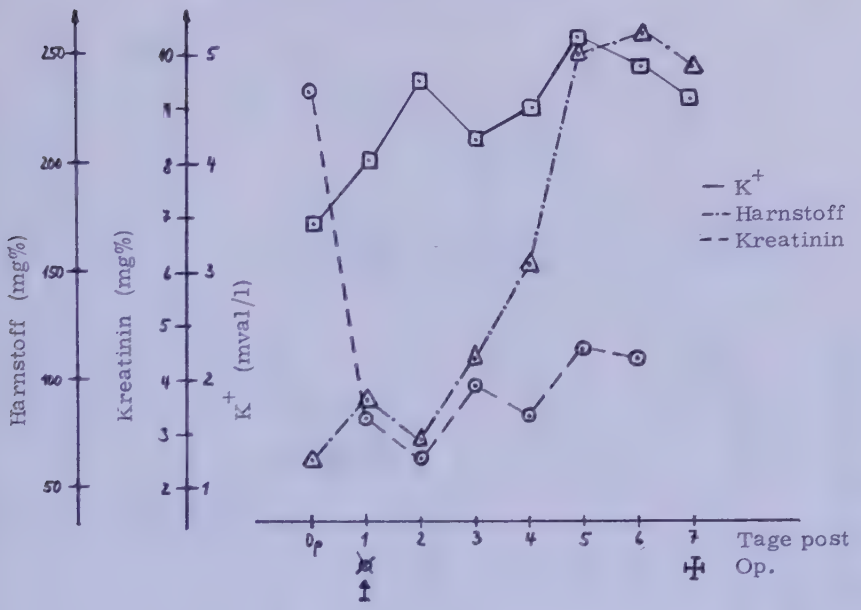
Nr.	Pat.	Geb.	Gesch.	Krbl. Nr.	Art der Verletzung	Dauer d. Ischämie (Std.)	Therapie	Verlauf
5	H., W.	01.09. 1949	m	2790/1971	Zerreißung v. A. u. V. femoralis, li., Femurfraktur li. u. re., Commotio cerebri	4,5	Gefäßrekonstruktion	Peritonealdialyse Ex.let. am 6. Tag post op.
6	J., K.	13.02. 1938	m	5180/1969	Abriß von A. u. V. poplitea, li., Kniegelenkszerreißung li.	2,5	Gefäßrekonstruktion	ausgedehnte Wundinfektion zwingt zur Amputation der li. unteren Extremität (40 Tage post op.)
7	M., H.	28.03. 1904	m	6336/1967	Abriß der A. poplitea li., Tibiakopffraktur, Commotio cerebri	4	Gefäßrekonstruktion	1 Tag nach Rekonstruktion Amputation Ex.let. am 16. Tag post op.
8	P., L.	29.08. 1951	m	2844/1969	Abriß der A. poplitea, li., Unterschenkelfraktur	nicht feststellbar	zunächst Frakturreposit. 4. Tag post op. Verschwellung der unteren li. Extremität	Gefäßrekonstruktion mißlingt, Amputation am 18. Tag post op.

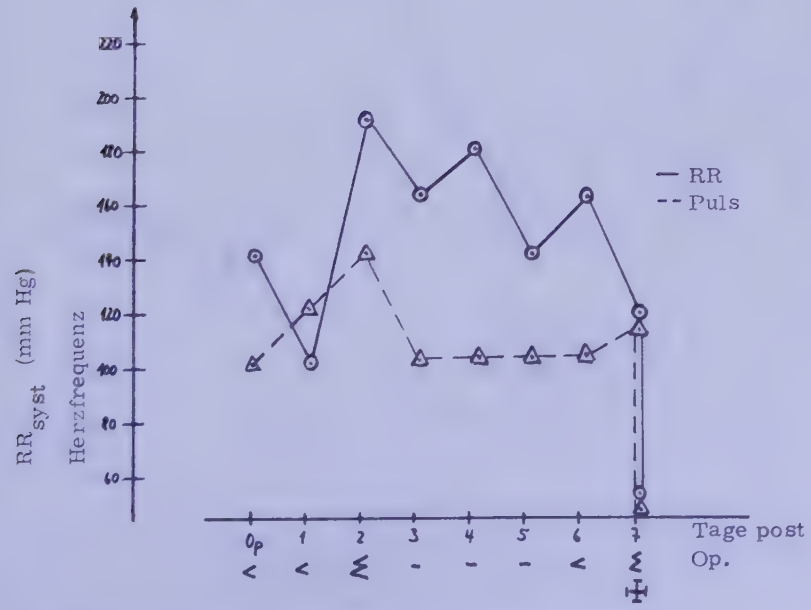
Nr.	Pat.	Geb.	Gesch.	Krbl. Nr.	Art der Verletzung	Dauer d. Ischämie (Std.)	Therapie	Verlauf
9	R., K.	18.07. 1947	m	143/1970	Abriß der A. axillaris u. des Plexus brachialis, Kompressionsfraktur des 11. LWK	3	Erstversorgung auswärts, nach 4 Std. Auftreten von Ischämiezeichen Verlegung nach Tübingen, dort Gefäßrekonstruktion	ohne Besonderheiten
10	S., S.	18.05. 1958	m	59064/1975	Abriß der A. femoralis li.	10	Rekonstruktionsversuch	wenige Stunden nach Rekonstruktion Auftreten einer Myoglobinurie, deshalb erfolgt Amputation des li. Oberschenkels, Durchführung von 6 Hämodialysen, Wundinfektion führt zur Nachamputation

Nr	Pat.	Geb.	Gesch.	Krbl. Nr.	Art der Verletzung	Dauer d. Ischämie (Std.)	Therapie	Verlauf
11	W., J.	25.07. 1957	m	71463/1974	Verletzung der A. poplitea re., supra condyläre Femurschaftfraktur, re. (Arterienverl. vermutlich als Folge einer Drahtextension	4	zunächst Frakturreposition, Drahtextension, 3 Tage nach Extension Zeichen der Ischämie, Gefäßrekonstruktion, forcierte Diurese	ohne Besonderheiten
12	W., L.	14.02. 1951	m	5406/1969	Schädel-Hirn-Trauma, Ober- u. Unterschenkeltrümmerfraktur, re. mit fraglicher Gefäßbeteiligung	3	chir. Versorgung der Schädel-Hirn-Verletzung, Frakturreposition	2 Tage post op. Zeichen eines ANV, Hämodialyse, Ex. Let. am 17. Tag post op.

Nr.	Pat.	Geb.	Gesch.	Krbl. Nr.	Art der Verletzung	Dauer d. Ischämie (Std.)	Therapie	Verlauf
13	W., Th.	04.11. 1960	m	312436/1973	Abriß der A. femoralis re., Oberschenkelfraktur, re.,	10	zunächst nur Drahtextension, später werden Zeichen einer Ischämie bemerkt - Verlegung nach Tübingen - Rekonstruktion	starke Myoglobinurie, Hämodialyse

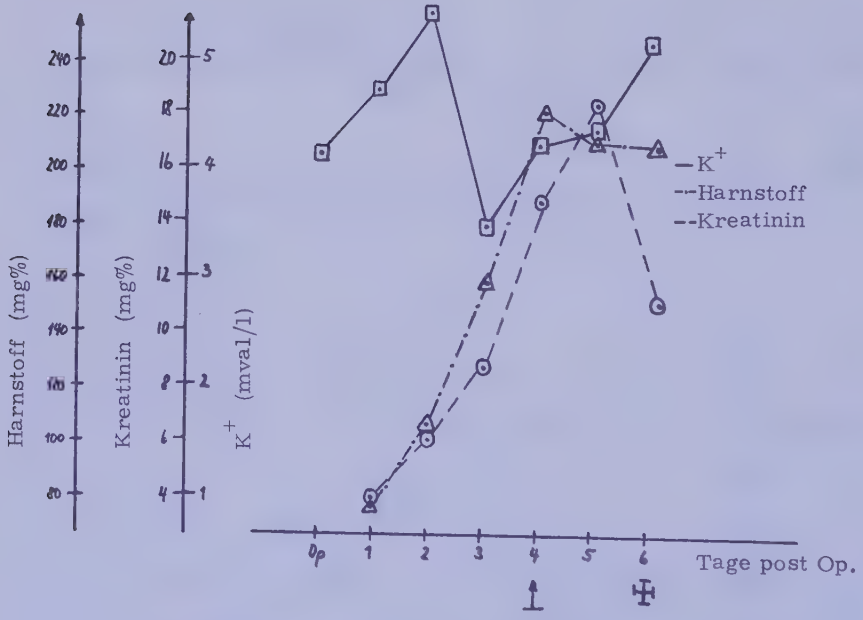
Pat. Nr. 1, B., Th. Krbl. Nr. 58025/1972





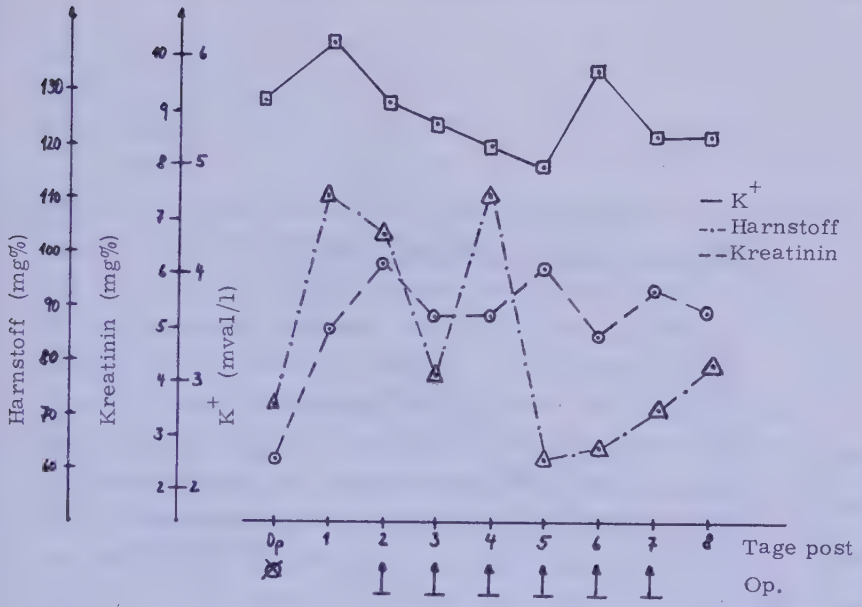
< Schwankungen, Amputation, Hämodialyse

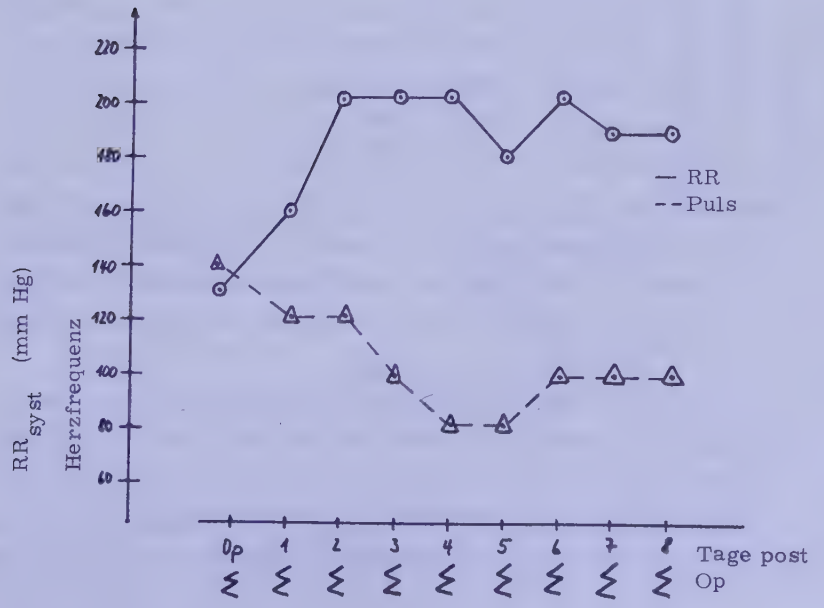
Pat. Nr. 5, H., W. Krbl.Nr. 2790/1971



↥ Peritonealdialyse

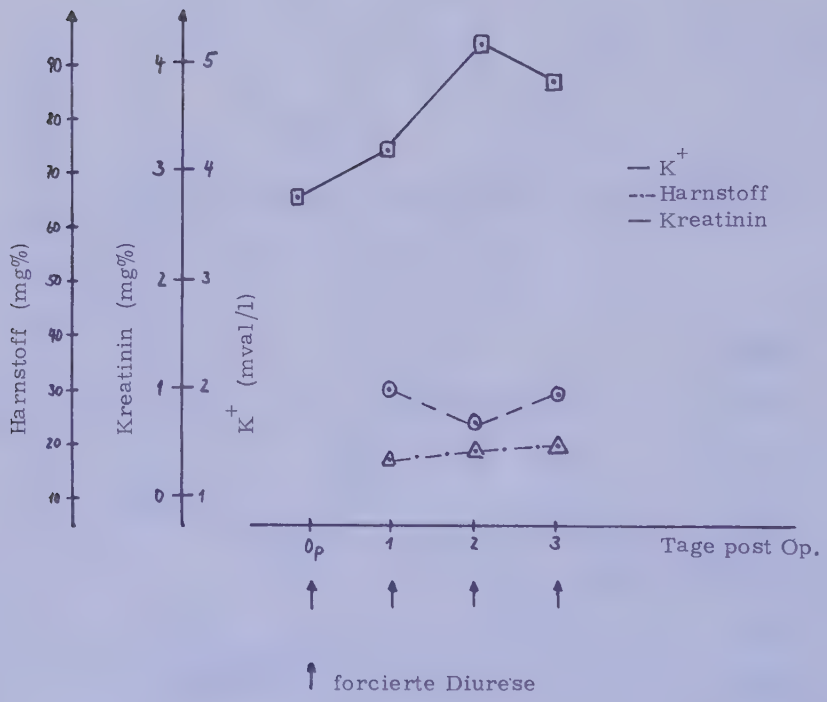
Pat. Nr. 10, S., S. Krbl.Nr. 59064/1975





< Schwankungen, Amputation, Hämodialyse

Pat. Nr. 11, W., J. Krbl.Nr. 71463/1974



IV.

DISKUSSION

Tierexperimentelle Untersuchungen und Beobachtungen am Menschen haben gezeigt, daß es sich beim Tourniquet-Syndrom um eine besondere Form des Schocks handelt, obwohl die Veränderungen des kardiovaskulären Systems, der Atmung und des Säure-Basen-Haushalts Gemeinsamkeiten aufweisen. Die spezifischen Veränderungen des Tourniquet-Schocks sind durch die umschriebenen hypoxischen Schädigungen größerer Muskelbezirke charakterisiert. Es handelt sich um eine Zellschädigung nach warmer Ischämie mit Fibrillendegeneration und einen Verlust des Myoglobins, sowie der energiereichen Phosphate und die Freisetzung lysosomaler Enzyme nach hypoxischer Zellschädigung. Dabei muß man davon ausgehen, daß es zur Freisetzung von Autolyseprodukten kommt, die zu einer generalisierten Intoxikation führen. Um was für eine zytotoxische Substanz es sich dabei handelt (Lysolecithin, Peptidspaltprodukte, Esteroproteasen) ist bis heute nicht geklärt. Die klinische Empirie weist dabei auf Gemeinsamkeiten zwischen der hämorrhagischen Pankreatitis, der Verbrennungskrankheit und dem Tourniquet-Syndrom hin. Ob diesen Autolysekrankheiten ein einheitliches pathogenetisches Prinzip zugrunde liegt oder nicht, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Hinweise auf einen immunologischen Prozeß lieferte die experimentelle Induktion einer Schockresistenz (47). Dabei wurde Serum von Tieren, die einen subletalen Schockzustand überstanden hatten, gesunden Empfängern übertragen. Der Versuch bei den Empfängertieren einen Schockzustand auszulösen schlug fehl (47). Diese

Beobachtungen deuten auf die Beteiligung humoraler Faktoren hin. Der Vorgang wäre jedoch nur dann zu verstehen, wenn man davon ausginge, daß im Tourniquet-Schock ein Toxin gebildet wird, das zu einer spezifischen immunologischen Reaktion fähig ist. Dieses Toxin, das für die Entstehung des Tourniquet-Syndroms nach Ablauf einer Latenzzeit verantwortlich zu machen wäre, würde für den Organismus ein Antigen darstellen, das nach Kontrakt mit den humoralen Abwehrmechanismen die Bildung von Antikörpern induziert.

Zusätzlich sollen auch die zellulären Abwehrkräfte reagieren (103). Überträgt man immunkompetente Zellen in Form eines Leberhomogenates von gesunden Tieren auf Schocktiere, so kommt es zu einem abgeschwächten Schockverlauf und zu einer verminderten Letalität, was man als Folge einer Toxinelimination durch Phagozyten auffassen könnte. Wegen der perakuten Krankheitsverläufe scheidet jedoch nach heutigen Erkenntnissen eine Antigen - Antikörper - Reaktion als Letalfaktor aus.

Die Bildung von Autolyseprodukten mit toxischen Wirkungen auf den Organismus im Tourniquet-Syndrom ist demgegenüber wahrscheinlicher. Dafür sprechen vor allem die klinischen Erfahrungen, die zeigen, daß selbst eine intensive Behandlung der primären Schockphase nach einem Tourniquet-Trauma die Entwicklung eines Tourniquet-Syndroms nicht verhindern kann, sofern nicht amputiert wird. Damit scheiden als Letalfaktoren diejenigen Schockfolgen aus, die sich ausschließlich auf dem Boden einer bedrohlichen Hypovolämie entwickeln und in aller Regel zu einem akuten Nierenversagen führen, welches zumindest durch Hämodialysen erfolgreich überwunden werden kann. Der wesentliche Unterschied scheint

darin zu liegen, daß es sich beim hypovolämischen und / oder Tourniquet-Schock um ein einmaliges schädigendes, bei sachgerechter Therapie u. U. reversibles Ereignis handelt, während es beim Tourniquet-Syndrom zur permanenten Intoxikation kommt. Die Toxinbildung könnte dabei auf folgende Weise zustandekommen:

1. Die Zerstörung der Zellmembranen führt zur permanenten Freisetzung lysosomaler Enzyme mit hoher proteolytischer Aktivität (z. B. Esteroproteasen), die neben oder Dank ihrer vasoaktiven Wirkung zu einer Schädigung stoffwechselaktiver Organe führen. Für diesen Mechanismus spricht die Beobachtung, daß nach hohen Corticoiddosen die Schockletalität abnimmt.

2. Während der Revaskularisation warm ischämisch geschädigter Muskelpartien kommt es nicht nur zu einem Einstrom dort angefallener anaerober Stoffwechselprodukte. Die Schädigung der Endstrombahn durch metabolische Azidose und zumindest lokaler DIC führt in Verbindung mit dem interstitiellen Ödem zu einer stark unterschiedlichen Oxygenierung einzelner Gewebsbezirke. Damit wäre sowohl die Bildung von Peptidspaltprodukten als auch der Abtransport durch die defekten Zellmembranen denkbar. Ein an sich physiologischer Reparationsvorgang, morphologisch erkennbar an der Myoglobinurie und den leeren Sarkolemmschläuchen im Muskel, würde im Sinne eines overloading-Syndroms einen tagelangen Vergiftungsprozeß unterhalten, dem der Organismus in Abhängigkeit von der Quantität erliegt. Die Komplexität des dikutierten pathogenetischen Prinzips erklärt weshalb es bis heute nicht gelang "die toxische Substanz" biochemisch zu isolieren und weshalb

es vielleicht auch falsch ist sie überhaupt zu suchen. Wahrscheinlich ist es die Summe der Abfallprodukte und nicht das einzelne Toxin.

3. Die intestinalen Bakterien produzieren ständig Toxine, die bei normaler Körperfunktion vom RES eliminiert werden. Eine Insuffizienz des RES durch Überladung mit toxischen Produkten könnte zu einer zusätzlichen hämatogenen Toxinverbreitung führen. Diese Theorie fand eine Bestätigung in tierexperimentellen Untersuchungen, die zeigten, daß nach lokaler intestinaler Anwendung von baktericiden Antibiotika die Schockletalität abnahm.

Zu einem besonderen Problem gestaltet sich deshalb der Versuch, nach einem Tourniquet-Trauma die Entwicklung des "Syndroms" zu verhindern. Eine Therapie der Wahl gibt es nicht, es sei denn, man würde grundsätzlich auf die Revaskularisation warm ischämischer Gliedmaßen nach einer bestimmten Zeit verzichten. Ein Entschluß, der bei den meist jugendlichen Patienten besonders schwer fällt.

Die Bindung und Elimation von Toxinen wäre jedoch möglich, wenn es gelänge, die Intoxikation als pathogenetisches Prinzip des Tourniquet-Syndroms nachzuweisen, um dann gezielt durch u. U. extrakorporale Perfusion oder Dialyse die dafür verantwortlichen Toxine auszuwaschen. Ihre Identifizierung oder Isolierung wäre dabei nicht unbedingte Voraussetzung. Zumindest ist dieser Weg beim gegenwärtigen Stand der biochemischen Erforschung des Tourniquet-Syndroms weit schwieriger vorstellbar.

V.

ZUSAMMENFASSUNG

Tierexperimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen zeigen, daß das Tourniquet-Syndrom im Anschluß an den Tourniquet-Schock auftritt und als besondere Form einer Vergiftung klinisch imponiert. Obwohl sich Übereinstimmungen bezüglich der Veränderungen des kardiovaskulären Systems, der Atmung und des Säure-Basen-Haushaltes mit dem hypovolämischen Schock ergeben, bestehen die spezifischen Veränderungen des Tourniquet-Syndroms in morphologisch umschriebenen hypoxischen Schädigungen größerer Muskelbezirke, die mit Verlust des Myoglobins, Fibrillendegeneration und Freisetzung lysosomaler Enzyme einhergehen. Dabei ist die Bildung von in ihrer Summation toxischen Autolyseprodukten wahrscheinlich. Auch nach den klinischen Erfahrungen ist der Ablauf in zwei Phasen zu unterteilen:

1. in eine Frühphase, die im wesentlichen einem hypovolämischen Schock entspricht und dementsprechend gut zu behandeln ist und

2. in eine Spätphase, die nach einer Latenz von 24 Stunden auftritt und bis heute im ungünstigsten Falle therapeutisch nicht zu beherrschen ist, es sei denn durch frühzeitige Amputation.

Klinisch zeigen sich Gemeinsamkeiten zwischen dem Tourniquet-Syndrom und anderen Autolysekrankheiten, wie z. B. der hämorrhagischen Pankreatitis und der Verbrennungskrankheit. Dabei ist zu vermuten, daß allen ein zumindest verwandtes pathogenetisches Prinzip zugrunde liegt. Die Suche nach dem "Toxin" scheint daher

eher an der Kernfrage vorbeizuführen, es sei denn man würde, wie das z. Zt. bei der Verbrennung diskutiert wird, ein spezifisches immunologisches Reaktionsprinzip unterstellen. Für die in wenigen Tagen tödliche hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis kommt diese Überlegung ebensowenig infrage wie für das ähnlich foudroyant verlaufende Tourniquet-Syndrom.

VI.

LITERATUR

1 Allgöwer, M. — Allgemeine und spezielle Chirurgie. Berlin-Heidelberg-New York Springer 1972

2 Arcangeli, Pl, P. del Soldato, V. Digiesi and F. Melami — Changes in the activities of lysosomal enzymes in striated muscle following ischemia. Life sci. 12, 13-23, (1973)

3 Benda, L., L. Redtenbacher, A. Spieß und Th. Steinbach — Fibrinolytische Behandlung bei schwerer Angina pectoris. Dtsch. med. Wochenschr. 96, 771-777, (1971)

4 Benfer, J., H. Struck, H. W. Bayer und W. Schink — Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Einfluß pneumatischer Blutleeren auf lokale Blutgas- und Enzymmuster. Dtsch. med. Wochenschr. 98, 72-73, (1973)

5 Benfer, J., H. Struck, H.W. Bayer und W. Schink
Blutgasanalytische und enzymatische Befunde bei Tourniquet-Ischämie
Handchir. 5, 51-55, (1973)

6 Biglioli, P., A. Santa, G. Ferrozzi, A. Bandera and U. Clerici
Renal function after revascularisation
J. cardiovasc. surg. 14, 578-585, (1973)

7 Bingold, K. und W. Stich
Das myorenale Syndrom
Schweiz. med. Wochenschr. 80, 630-633, (1950)

8 Bleyl, U., K. Heilmann und D. Adler
Generalisierte plasmatische Hyperkoagulabilität und pulmonale hyaline Membranen beim Erwachsenen
Klin. Wochenschr. 49, 71-81, (1971)

9 Bohle, A.
Niere und harnableitende Organe
in: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie
hrsg. v. M. Eder und P. Gedigk
Berlin-Heidelberg-New York
Springer 1974

10 Bollmann, J. L. and E. V. Flock
Changes in phosphate of muscle during tourniquet shock
Amer. J. Physiol. 142, 290-297, (1944)

11 Breddin, K.
Verhalten der Thrombozyten im Schock
Med. Welt 22, 1165-1166, (1971)

12 Brod, J.
Kompendium der Nephrologie
Stuttgart
G. Fischer 1974

13 Brückner, U. B. und J. Schmier
Beeinflussung der postischämischen Veränderungen in der Hinterextremität im Tierversuch
Neue Aspekte der Trasylol-therapie, Band 7, 35-44, hrsg. v. K. Breddin, J. Eisenbach, G. L. Haberland und G. Schnells
Stuttgart - New York
F. K. Schattauer 1975

14 Brückner, U. B. D. Opherk, J. Schmier, H. Treumer und G. Schwarz
Kreislaufdynamik und Kontraktilität des Herzens im Tourniquet-Schock des Hundes bei Hemmung der

Blutgerinnung und der Xanthinoxidase
Z. Kreislaufforsch.
61, 161-178, (1972)

15 Brückner, U. B., H. Hermann, J. Schmier und H. Ulmer
Herzinsuffizienz und Hypoxidose als Todesursache im Tourniquet-Schock beim Hund
Pflüg. Arch. 307, R 53-54, (1969)

16 Brückner, U. B., H. Hermann, J. Schmier und H. E. Ulmer
Sauerstoffverbrauch und O_2-Defizit im Tourniquet-Schock des Hundes
Z. Kreislaufforsch.
60, 545-556, (1971)

17 Brunk, H. J., G. Hänsel, E. Halberstadt und P. Matis
Hinweise zur medikamentösen Bekämpfung von Blutungen in Chirurgie, Geburtshilfe und Gynäkologie
Bayer Leverkusen

18 Brunswig, D., B. Homann und E. Richter
Verbrauchskoagulopathie bei schweren unfallbedingten Schockzuständen
Med. Klinik
67, 768-772, (1972)

19	Buchborn, E. und H. Edel	Akutes Nierenversagen in: Hdb. d. inn. Medizin, Band VIII/2 hrsg. von H. Schwiegk Springer, Berlin 1968
20	Buff, H. U.	Über das Crush- und Verschüttungssyndrom Z. Unfallmed. Berufskr. 42, 104-114, (1949)
21	Burchardi, H.	Zur Problematik der Lunge im Schock Med. Welt 25, 598-602, (1974)
22	Collan, Y. and A. Alho	Ultrastructure of the kidney in tourniquet shock Europ. Surg. Res. 5, 333-347, (1973)
23	Cutler, R. G. and F. X. Paletta	Effectiveness of Dextran in traumatic edema Amer. J. Surg. 115, 313-315, (1968)
24	Déry, R., J. Pelletier, A. Jacques, M. Claret and J. Houde	Metabolic changes induced in the limb during tourniquet ischemia Can. Anaes. Soc. J. 12, 367-378, (1965)

25 Desmont, J. M. and J. J. Pocidalo
Massive doses of corticosteroid in the treatment of shock
Nouv. Presse Med. 1, 2671-2676, (1972)

26 Donath, K., H. Mitschke und G. Seifert
Ultrastrukturelle Veränderungen am Rattenpankreas beim hämorrhagischen Schock
Beitr. Path. 141, 33-51, (1970)

27 Ehrly, A. M.
Rheologische Probleme beim Schock
Med. Welt 22, 1167-1168, (1971)

28 Eigler, F. W.
Das Tourniquet-Syndrom Pathophysiologie und Klinik
Neue Aspekte der Trasylol-therapie, Band 7, 5-13, hrsg. v. K. Breddin, J. Eisenbach, G. L. Haberland und G. Schnells
Stuttgart-New York F. K. Schattauer 1975

29 Eigler, F. W., H. Kristen, W. Stock und J. Höfer
Der Proteinaseninhibitor Trasylol als therapeutisches Prinzip beim Tourniquet Syndrom
Bull. soc. internat. chir. 4, 197-203, (1970)

30 Eigler, F. W., W. Stock
Tierexperimentelle Untersuchungen als Hinweis gegen die wesentliche Rolle der Kinine beim Tourniquet-Schock der Ratte
Med. Welt 22, 1186-1187, (1971)

31 Erdös, E. G., J. R. Wohler and M. I. Levine
Blocking of the in vivo effects of bradykinin and kallidin with carboxypeptidase B
Journ. Pharmacol. 142, 327-334, (1963)

32 Fine, J.
The intestinal circulation in shock
Gastroenterol. 52, 454-460, (1967)

33 Fine, J.
Vergleich verschiedener Formen des experimentellen Schocks
in: Schock - Pathogenese und Therapie
Berlin-Göttingen-Heidelberg
Springer 1962

34 Finsterbush, A. H., H. Stein, G. C. Robin, R. Geller and S. Cotev
Recent experiences with intravenous anaesthesia in limbs
J. trauma 12, 81-84, (1972)

35 Fisher, R. D., T. J. Fogarty and A. D. Morrow
Clinical and biochemical observations of the effect of transient femoral artery occlusion in man
Surg. 68, 323-328, (1970)

36 Fowler, T. J., G. Danta and R. W. Gilliat
Recovery of nerve conduction after a pneumatic tourniquet
Observations on the hind limb of the baboon
J. Neurol. Neurosurg. Psych.
35, 638-647, (1972)

37 Fox, J. L. and P. I. Kenmore
The effect of ischemia on nerve conduction
Exp. Neurol. 17, 403-419, (1967)

38 Franke, W.
Volumenersatz
Med. Welt 22, 1196-1198, (1971)

39 Ganong, F. W.
Medizinische Physiologie
(übersetzt von
W. Auerswald), 2. Aufl.
Berlin-Heidelberg-New York
Springer 1972

40 Gebert, G., W. Schnizer, H. Piechowiak, H. Nguyen-Duong und M. Schiebe
Mechanismus der Ödembildung im Skelettmuskel nach Ischämie
Neue Aspekte der Trasylol-therapie, Band 7, 57-62, hrsg. v. K. Breddin, J. Eisenbach, G. L. Haberland und G. Schnells
Stuttgart-New York
F. K. Schattauer 1975

41 Gruber, U. F. und M. Allgöwer
Pathophysiologische Grundlagen des Schocks
in: Praxis der Schockbehandlung
hrsg. v. T. O. Lindenschmidt, E. Rügheimer und H. Willenegger
Thieme Stuttgart 1971

42 Haas, H. and N. J. Saltz — The liver as the site of a toxic factor in experimental shock. Europ. surg. res. 2, 348-354, (1970)

43 Haberland, G. L. und G. Schnells — Optimierung der Schockbehandlung durch Trasylol. Therap. Berichte 46, 128-134, (1974)

44 Haberstieg, K. — Experimentelle Untersuchungen über die Anwendung von Prednisolon und Trasylol beim Tourniquet-Syndrom. Tübingen, Dissertation in Vorbereitung

45 Hartel, W. — Pathophysiologie des Schocks beim Polytraumatisierten. Med. Klinik 69, 825-832, (1974)

46 Hermann, Hannelore — Der Gaswechsel und die Sauerstoffschuld von Hunden im Tourniquet-Schock. Dissertation, Heidelberg (1970)

47 Karády, S., G. Horpácxy und A. Ottlecz
Lysosomale Veränderungen im Tourniquet-Schock und in der Schockresistenz
Enzym. biol. clin. 9, 261-275, (1968)

48 Kief, H. und V. Viták
Befunde an der Rattenleber bei verschiedenen Schockformen
Med. Welt 22, 1183-1185, (1971)

49 Koslowski, L.
Autolysekrankheiten in der Chirurgie
Stuttgart: Thieme 1959

50 Krause, E.
Beziehungen zwischen Enzymveränderungen und Ödembildungen bei extrem verminderter arterieller Durchblutung der unteren Extremität
Neue Aspekte der Trasylol-therapie, Band 7, 63-68, hrsg. v. K. Breddin, J. Eisenbach, G. L. Haberland und G. Schnells
Stuttgart - New York
F. K. Schattauer 1975

51 Krause, E., Z. Varady, K. Zilles und F. Tschirkov — Änderungen der Partialdrucke von O_2, CO_2 und der pH Werte bei art. Durchblutungsstörungen der unteren Extremität. Med. Welt 24, 170-171, (1973)

52 Kristen, H. — Neuere klinische Erfahrungen mit der Spätembolektomie. Verh. dt. Ges. Kreislauff. 35, 453-456, (1969)

53 Kristen, H. F. W. Eigler und H. Stock — Zur Behandlung des Tourniquet-Syndroms mit Trasylol. Langenbecks Arch. Chir. 325, 292-295, (1969)

54 Kristen, H., F. W. Eigler und H. Stock — Zur Gefahr der akuten Kaliumintoxikation nach Spätembolektomien. Langenbecks Arch. Chir. 327, 1063-1065, (1970)

55 Lasch, H. G. und G. Rieker — Intensivtherapie beim Schock. Internist, 10, 234-239, (1969)

56 Leber, H. W. und G. Schütterle
Zur Pathophysiologie der Schockniere
Med. Welt 22, 1169-1170 (1971)

57 Lüders, K., U. Helmchen und G. E. Schubert
Akutes Nierenversagen unter fibrinolytischer Behandlung
Med. Welt 21, 2023-2029, (1970)

58 Lutz, H.
Behandlung des traumatischen und des Verbrennungsschocks
Med. Welt 22, 1195-1196, (1971)

59 Lutz, H.
Klinik, Diagnose und Prognose des Schocks
Med. Welt 22, 1188-1190, (1970)

60 Maier, K. P.
Die Prophylaxe des akuten Nierenversagens
Med. Welt 21, 2001-2004, (1970)

61 Maurer, P., H. Scherer and D. Mack
Trauma of the major arteries an veins: A complication in the seriously injured
J. cardiovasc. surg. 14, 495-501, (1973)

62 Meer, C. van der, P. W. Valkenburg, A. T. Ariens and R. M. van Benthem
Cause of death in tourniquet-shock in rats
Amer. J. Physiol. 210, 513-525, (1966)

63 Messmer, K. und W. Brendel
Pathophysiologische Aspekte des hypovolämischen, kardiogenen und bakteriotoxischen Schocks
Med. Welt 22, 1159-1164, (1971)

64 Messmer, K.
Pathophysiologische Aspekte klinischer Schockzustände
Ther. Berichte 46, 109-112, (1974)

65 Migone, L.
Metabolische Aspekte des Schocks
in: Schock-Pathogenese und Therapie
Berlin-Göttingen-Heidelberg
Springer 1962

66 Millican, R. C., H. Tabor and S. M. Rosenthal
Traumatic shock in mice
Amer. J. Phys. 170, 179-186, (1952)

67 Müller-Wiefel, H.
Der Schock und seine Behandlung aus heutiger Sicht
Landarzt 43, 346-353, (1967)

68 Nagy, Z., P. Bencsáth, K. Tornyai and L. Vaslaki
Arterio-venous anastomoses in the kidney IX
Intrarenal circulation during tourniquet-shock
Acta phys. acad. sci. hung. 40, 121-127, (1971)

69 Nagy, Z., P. Bencsáth, K. Tornyai and L. Vaslaki
Arterio-venous anastomoses in the kidney X
Effect of phenoxybenzamine on intrarenal circulation of dogs in tourniquet-shock
Acta phys. acad. sci. hung. 40, 129-137, (1971)

70 Nakahara, M.
The effect of a tourniquet on the kinin-kininogen system in blood and muscle
Thromb. Diath. Haemorrh. 26, 264-274, (1971)

71 Neuhof, H. und H. G. Lasch
Pathomechanismen der Mikrozirkulation im Schock
Med. Welt 23, 1057-1061, (1972)

72 Nieth, H.
Niere
in: Pathophysiologie
hrsg. v. H. E. Bock
Stuttgart, Thieme 1972

73 Opherk, D.
Kreislaufdynamik und
Kontraktilität des Herzens
im Tourniquet-Schock des
Hundes bei Hemmung der
Blutgerinnung, der Proteinasen
und der Xanthinoxidase
Dissertation, Heidelberg 1970

74 Ostermeyer, J.
Zur Problematik des
Schocksyndroms
Mat. med. Nordmark
25, 187-197, (1973)

75 Palma, R. G. de,
A. V. Robinson and
W. D. Holden
Fluid therapie in hemorrhagic
shock
Experimental evaluation
J. surg. oncol.
2, 349-357, (1970)

76 Piger, A., P. Maurer, H. Scherer und D. Mack
Doppelblindstudie über das Verhalten des postischämischen Extremitätenödems nach wiederherstellenden Arterienoperationen und Inhibitorbehandlung
Neue Aspekte der Trasylol-therapie, Band 7, 45-52, hrsg. v. K. Breddin, J. Eisenbach, G. L. Haberland und G. Schnells
Stuttgart-New York
F. K. Schattauer 1975

77 Rahmel, R.
Das postischämische Ödem in der Unfallchirurgie
Neue Aspekte der Trasylol-therapie, Band 7, 69-72, hrsg. v. K. Breddin, J. Eisenbach, G. L. Haberland und G. Schnells
Stuttgart-New York
F. K. Schattauer 1975

78 Rau, G.
Moderne Schocktherapie
Therapiewoche 20, 2868-2880, (1970)

79 Rittmeyer, P.
Die Veränderungen des Membranpotentials der Skelettmuskulatur im Tourniquet-Schock
Habilitationsschrift, Hamburg, 1967

80 Rotter, W., H. Lapp und H. Zimmermann
Pathogenese und morphologisches Substrat des "akuten Nierenversagens" und seine Erholungszeit
Dtsch. med. Wochenschr. 87, 669-677, (1962)

81 Sandritter, W.
Störungen des Transports
in: Allgemeine Pathologie
hrsg. von W. Sandritter und G. Beneke
Stuttgart: Schattauer 1974

82 Sarre, H.
Chirurgisch-urologische Ursachen des akuten Nierenversagens
Med. Klinik 64, 445-452, (1969)

83 Schmutzler, R., H. Neuhof und H. G. Lasch
Die Fibrinolysebehandlung im Schock
Med. Welt 22, 1200-1202, (1971)

84 Schramm, W.
Über das Crush-Syndrom der Nieren und seine Behandlung
Mschr. Unfallhk. 68, 321-327, (1965)

85 Schubert, G. E.
Die pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens
Erg. allg. Path. u. path. Anat. 49, 2-112, (1968)

86 Senn, A. and U. Althaus
Revascularisation syndrome after embolectomie
J. cardiovasc. surg. 14, 632-634, (1973)

87 Serkes, K. D. and S. Lang
Changes in extracellular fluid volume after hemorrhage and tourniquet trauma
Surg. forum 17, 58-59, (1966)

88 Serkes, K. D., S. Land and M. D. Pareira
Enhanced protection with the use of gamma-globulin proteins in the treatment of tourniquet-shock with plasma expanders
Surgery 59, 566-571, (1966)

89 Shaw Wilgis, E. F.
Observations on the effect of tourniquet-ischemia
J. bone joint surg. 53, 1343-1346, (1971)

90 Shuck, J. M., G. E. Omer and C. E. Lewis
Arterial obstruction due to intimal disruption in extremity fractures
J. trauma 12, 481-489, (1972)

91 Spann, W.
Zur Pathogenese der Schockniere
Münch. med. Wochenschr. 106, 982-984, (1964)

92 Spigelman, A. and R. S. Ozeran
The protective effect of insulin in hemorrhagic shock
Surg. forum 21, 90-92, (1970)

93 Stock, W. and F. W. Eigler
Indirect evidence against a major role of kinins in tourniquet-shock by use of carboxypeptidase B
Adv. exp. med. biol. 8, 355-361, (1970)

94 Stock, W., H. J. Bohn und W. Isselhard

Die Restitution des Energiestoffwechsels der Skelettmuskulatur der Ratte nach langdauernder Ischämie
Res. exp. med.
159, 306-320, (1973)

95 Stock, W. and W. Isselhard

Postischemic hyperemia and metabolic changes after long-lasting blood flow interruption of a dog extremity
Vasc. surg. 255-262, (1972)

96 Stock, W., H. Welter, G. Hermann, K. Lauterjung, E. Geppert, W. Schnitzer und W. Isselhard

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Pathophysiologie des postischämischen Extremitätenödems
Neue Aspekte der Trasylol-therapie, Band 7, 15-34, hrsg. v. K. Breddin, J. Eisenbach, G. L. Haberland und G. Schnells
Stuttgart-New York
F. K. Schattauer 1975

97 Stoner, H. B. and H. W. Marshall
Studies on the mechanism of shock
Thermoregulation during limb ischemia
Brit. j. exp. path.
52, 650-655, (1971)

98 Strock, F. E. and G. Majno
Microvascular changes in acutely ischemic rat muscle
Surg. gyn. obstet.
129, 1213-1224, (1969)

99 Strock, F. E. and G. Majno
Vascular responses to experimental tourniquet ischemia
Surg. gyn. obstet.
129, 309-318, (1969)

100 Suckert, R.
Die Wirkung verschiedener Pharmaka auf das post-ischämische Ödem der Rattenpfote
Wiener med. Wochenschr.
48, 1098-1103, (1967)

101 Swingle, W. W., J. W. Remington, W. Kleinberg, V. A. Drill and W. J. Eversole
An experimental study of the tourniquet as a method for inducing circulatory failure in the dog
Amer. J. physiol.
138, 156-165, (1942)

102 Theiss, W., H. Graeff, U. Bleyl, H. Immich und W. Kuhn

Reversible Stadien intravaskulärer Gerinnung und ihre Auswirkungen auf Nierenfunktion und Urokinaseausscheidung
Thromb. Diath. Haemorrh. 23, 369-385, (1970)

103 Trejo, R., C. Crafton and N. R. di Luzio

Influence of reticuloendothelial functional alterations on mortality patterns in endotoxin and tourniquet-shock
J. reticuloend. soc. 9, 299-306, (1971)

104 Treumer, H.

Säure-Base-Status mit Lactat und Pyruvat, Nierenfunktion und das Verhalten von Harnsäure und Kalium im Tourniquet-Schock des Hundes
Dissertation, Heidelberg 1971

105 Ulmer, W. T.

Atmung und Kreislauf im Schock
Therapiewoche 43, 1918-1924, (1968)

106 Veragut, U., W. Siegenthaler und U. F. Gruber

Schock
in: Klinische Pathophysiologie
hrsg. von W. Siegenthaler
Stuttgart: Thieme 1973

107 Wardle, E. N.

Intravascular coagulation in experimental acute renal failure
Thromb. Diath. Haemorrh. 29, 579-591, (1973)

108 Zimmermann, W. E.

Die metabolische Azidose und ihre Bedeutung für die Nierendurchblutung
Langenbecks Arch. klin. Chir. 313, 984-991, (1965)

LEBENSLAUF

Am 14. April 1949 wurde ich, Hans-Georg Molz, als Sohn des Industriemeisters Georg Molz und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Mittermüller in Neunkirchen / Saar geboren.

In den Jahren 1959 bis 1965 besuchte ich die Grund- und Realschule Neunkirchen. Von 1965 bis 1968 absolvierte ich eine Lehrausbildung zum Biologielaboranten.

Am 19. Mai 1971 erhielt ich nach dreijährigem Besuch des Saarland-Kollegs in Saarbrücken das Zeugnis der Reife.

Im Sommersemester 1972 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Tübingen, wo ich im März 1973 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im September 1974 die ärztliche Vorprüfung ablegte.

Die ärztliche Prüfung bestand ich am 20. Oktober 1978 an der Universität Tübingen.

Druck: Bölk & Schulz · Bismarckstr. 92 · 7400 Tübingen · Tel. 07071 / 32321